

ЛЖЕНАУКА–ГЕНЕТИКА. ЧУМА XX ВЕКА.

Сигизмунд Сигизмундович Миронин

"Человек подобен фонтану. Все та же форма – но всегда новая вода" (Гераклит)

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ
АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ
КАК РОДИЛАСЬ ЭТА КНИГА?

ГЛАВА 1. КТО НАЧАЛ АТАКУ ПЕРВЫМ?

- 1.1. НАПАДЕНИЕ ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ НА МИЧУРИНЦЕВ
- 1.2. РЕШАЮЩИЙ УДАР ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ – ДОКЛАД Ю.ЖДАНОВА
- 1.3. КАК ГОТОВИЛАСЬ СЕССИЯ ВАСХНИЛ?
- 1.4. ГОРЯЧИЙ ИЮЛЬ 1948 ГОДА
- 1.5. ПОЧЕМУ НЕ СОСТОЯЛИСЬ ВЫБОРЫ В ВАСХНИЛ?
- 1.6. ДИСПОЗИЦИИ СТОРОН ПЕРЕД РЕШАЮЩЕЙ СХВАТКОЙ
- 1.7. НЕКОТОРЫЕ ПОДРОБНОСТИ СЕССИИ ВАСХНИЛ
- 1.8. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ГОНЕНИЯ ИЛИ "ГОНЕНИЯ"?
- 1.9. ГОРЯТ ЛИ РУКОПИСИ?
- 1.10. ПОЛЬЗА ОТ ГОНЕНИЙ
- 1.11. "ТОВАРИЩА ЛЫСЕНКО НАДО ПОПРАВИТЬ"
- 1.12. КАК БОРОЛИСЬ ФОРМАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИКИ?
- 1.13. КАРЬЕРИСТСКИЕ МОТИВЫ ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ
- 1.14. ПОЧЕМУ СТАЛИН ПОДДЕРЖАЛ ЛЫСЕНКО?
- 1.15. ДИЛЕТАНТ РАЗБУШЕВАЛСЯ

ГЛАВА 2. ТАЙНАЯ ПОДМЕНА ИЛИ ОБ ИСТОРИИ ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ.

- 2.1. ДО МЕНДЕЛЯ
- 2.2. А ЧТО ЖЕ ОТКРЫЛ МЕНДЕЛЬ?
- 2.3. ПЕРЕОТКРЫТИЕ "ЗАКОНОВ" МЕНДЕЛЯ

2.4. СТАНОВЛЕНИЕ ДОГМЫ О НЕИЗМЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

2.5. ОТКРЫТИЕ ХРОМОСОМ

2.6. ПОДМЕНА ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИЕЙ

2.7. ГЕНЕТИКА В РОССИИ И СССР

2.8. БЫЛ ЛИ ПРАВ ЛЫСЕНКО?

2.9. ОТРИЦАЛ ЛИ ЛЫСЕНКО НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ И СУЩЕСТВОВАНИЕ ХРОМОСОМ?

ГЛАВА 3. ГЕНЕТИКА И МАКАРОНЫ С ОРКЕСТРОМ

3.1. ОСТАТКИ ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ

3.2. МОЛЕКУЛЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ПЕРФОЛЕНТЫ

3.3. КАК СИНТЕЗИРУЕТСЯ БЕЛОК?

3.4. КОМПЛЕМЕНТАРНОЕ СКЛЕИВАНИЕ (ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ИЛИ ГИБРИДИЗАЦИЯ) МОЛЕКУЛ РНК

3.5. РОЛЬ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО СКЛЕИВАНИЯ (ИНТЕРФЕРЕНЦИИ) МОЛЕКУЛ РНК

ГЛАВА 4. ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

4.1. ЕСТЬ ЛИ ОСОБОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО?

4.2. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

4.3. ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

4.4. РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГЕНЕ

4.5. РАЗМЫТОСТЬ СОВРЕМЕННОГО ПОНЯТИЯ ГЕН

4.6. ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ

4.7. КАК ИГРАЕТ ОРКЕСТР ГЕНОВ?

ГЛАВА 5. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

5.1. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

5.2. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ВНУТРИ ОРГАНЕЛЛ СЕКРЕТОРНОГО ТРАНСПОРТНОГО ПУТИ

5.3. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ

5.4. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ

5.5. УДАЛЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗУЕМЫХ БЕЛКОВ

5.6. ГЕНОТИП И ФУНКЦИЯ БЕЛКОВ

5.7. ВИДЫ БЕЛКОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ

5.8. НЕНУЖНЫЕ ГЕНЫ ИЛИ ЧТО ПОКАЗАЛИ ЭКСПЕРИМЕНТЫ С УДАЛЕНИЕМ ГЕНОВ?

5.9. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ

ГЛАВА 6. СТАБИЛЬНА ЛИ НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ?

- 6.1. СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА
- 6.2. ЧТО ТАКОЕ МУТАЦИЯ?
- 6.3. ПЕРВАЯ ТАЙНАЯ ПОДМЕНА
- 6.4. КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ
- 6.5. МУТАЦИИ, НАРУШАЮЩИЕ РАМКУ СЧИТЫВАНИЯ
- 6.6. НЕСМЫСЛОВЫЕ, НЕВИДИМЫЕ И ЗНАЧИМЫЕ МУТАЦИИ
- 6.7. КАК ОБНАРУЖИВАЮТСЯ МУТАЦИИ
- 6.8. ЧАСТОТА МУТАЦИЙ
- 6.9. ПРИЧИНЫ МУТАЦИЙ
- 6.10. ОШИБКИ В РАБОТЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАШИН
- 6.11. КАК КЛЕТКИ ЧИНЯТ ДНК И УДАЛЯЮТ ОШИБКИ КОПИРОВАНИЯ?
- 6.12. МУТАГЕНЕЗ
- 6.13. ИСКУССТВЕННЫЙ МУТАГЕНЕЗ

ГЛАВА 7. ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ДОМИНАНТНОСТЬ И РЕЦЕССИВНОСТЬ?

- 7.1. ВТОРАЯ ТАЙНАЯ ВЕЧЕРНЯ (ТЬФУ, ТЫ, ПОДМЕНА)
- 7.2. НЕПОЛНОЕ "РЕЦЕССИРОВАНИЕ"
- 7.3. ДОМИНАНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- 7.4. НЕПОЛНОЕ ДОМИНИРОВАНИЕ
- 7.5. СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ
- 7.6. МЕХАНИЗМЫ ДОМИНИРОВАНИЯ И РЕЦЕССИРОВАНИЯ

ГЛАВА 8. ЕСТЬ ЛИ ПРЯМАЯ СВЯЗЬ: ГЕН-ПРИЗНАК?

- 8.1. ГЕН СВЯЗАН С ПРИЗНАКОМ ЧЕРЕЗ ГЕНОМ
- 8.2. НЕСООТВЕТСТВИЕ ГЕНОВ И ПРИЗНАКОВ
- 8.3. МЕНДЕЛЕВСКИЙ ГОРОХ
- 8.4. ЕСТЬ ЛИ ГЕН МОРЩИНИСТОСТИ ГОРОХА?
- 8.5. ПРОВЕРКА ЗАКОНОВ МЕНДЕЛЯ
- 8.6. ЧТО БЫЛО ИЗВЕСТНО ДО МЕНДЕЛЯ
- 8.7. РЕЗУЛЬТАТЫ, КОТОРЫЕ ПРОТИВОРЕЧИЛИ ВЫВОДАМ МЕНДЕЛЯ
- 8.8. ПОЧЕМУ ЗАПАДНЫЕ ГЕНЕТИКИ НЕ ПОДДЕРЖАЛИ ЛЫСЕНКО В 1951 Г.?
- 8.9. ЧТО ЖЕ ОТРИЦАЛ ЛЫСЕНКО?

ГЛАВА 9. ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИКИ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК, МИКРООРГАНИЗМОВ И ВИРУСОВ

- 9.1. ВЕГЕТАТИВНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ РАСТЕНИЙ
- 9.2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ В РАСТЕНИЯХ
- 9.3. УПРОЩЕННАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕДАЧИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В РАСТЕНИЯХ

9.4. ГЕНЕТИКА ПРОКАРИОТОВ И ВИРУСОВ

9.5. ГЕНЕТИКА ВИРУСОВ

9.6. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСОВ

9.7. ВИРУСНЫЙ ГЕНОМ

ГЛАВА 10. НАСЛЕДОВАНИЕ БЛАГОПРИОБРЕТЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

10.1. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

10.2. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПРИЗНАКИ И СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ

10.3. ПРОБЛЕМА РАЗНООБРАЗИЯ АНТИТЕЛ

10.4. РЕГУЛИРОВАНИЕ МУТАГЕНЕЗА

ГЛАВА 11. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА И ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЖИЗНИ

11.1. ГИПОТЕЗЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖИЗНИ

11.2. РИБОНУКЛЕИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖИЗНИ

11.3. ОБРАЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ОБОЛОЧЕК

11.4. КАКОЙ БЫЛА ПЕРВАЯ РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КЛЕТКА?

11.5. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНИ В ПРОБИРКЕ

11.6. ГДЕ ВОЗНИКЛА ПЕРВАЯ ЖИЗНЬ?

11.7. КТО ТЫ, НАШ ОБЩИЙ ПРЕДОК?

11.8. СИМБИОЗ С БАКТЕРИЯМИ ПРИВЕЛ К ОБРАЗОВАНИЮ

МИТОХОНДРИЙ

11.9. КАК ОБРАЗОВАЛИСЬ ОРГАНЕЛЛЫ КЛЕТОК ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ
МИТОХОНДРИЙ?

ГЛАВА 12. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА И ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИИ

12.1. ВЗГЛЯДЫ ЛЫСЕНКО НА ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

12.2. ЧТО ТАКОЕ ВИД?

12.3. ГЕНЕТИКА ВИДА

12.4. ГИПОТЕЗЫ ЭВОЛЮЦИИ

12.5. АКТИВНЫЙ ОТБОР БЛАГОПРИОБРЕТЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ПО
ЛАМАРКУ

12.6. ГИПОТЕЗА ДАРВИНА

12.7. СОВРЕМЕННЫЕ ГИПОТЕЗЫ ЭВОЛЮЦИИ

12.8. ПОЯВЛЯЮТСЯ ЛИ НОВЫЕ ВИДЫ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

12.9. НАСКОЛЬКО СТАБИЛЬНА НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ?

12.10. БУФЕРНОСТЬ ГЕНОМА

12.11. ИЗБЫТОЧНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ

12.12. РОЛЬ ПОЛОВОГО РАЗМНОЖЕНИЯ

12.13. МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ ВИДОВ

12.14. РОЛЬ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ИНФОРМАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

12.15. СКАЧКООБРАЗНОСТЬ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

12.16. РОЛЬ ПОЛИПЛОИДИЗАЦИИ

- 12.17. ГИБРИДИЗАЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ ВИДООБРАЗОВАНИЯ
- 12.18. УСКОРЕННЫЙ И РЕГУЛИРУЕМЫЙ МУТАГЕНЕЗ
- 12.19. РОЛЬ ПОЛОВОГО ОТБОРА
- 12.20. ЕСТЬ ЛИ МУТАЦИИ, БЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЛЯ ДАННОГО ВИДА?

ГЛАВА 13. В ЧЕМ БЫЛ НЕПРАВ ЛЫСЕНКО?

- 13.1. ЛЫСЕНКО И ЛЫСЕНКОВЦЫ
 - 13.2. ПСИХОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
 - 13.3. ВЕРА И ОПЫТ
 - 13.4. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА КАК ЛЖЕНАУКА
 - 13.5. КАК СОЗДАВАЛСЯ МИФ О ВЕЛИКОМ МЕНДЕЛЕ?
 - 13.6. СНЯТЬ МЕНДЕЛЯ С ПЬЕДЕСТАЛА!
 - 13.7. АНАЛОГИЧНЫЕ СИТУАЦИИ В ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ БИОЛОГИИ
- ПОДВЕДЕМ ИТОГИ

ГЛАВА 14. КТО БОЛЕЕ МАТЕРИ-ИСТОРИИ ЦЕНЕН?

- 14.1. ПРАКТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ МИЧУРИНА
- 14.2. ПРАКТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЫСЕНКО
- 14.3. ЦЕННОСТЬ ДЛЯ МАТЕРИ-ИСТОРИИ
- 14.4. ПРАКТИЧЕСКАЯ ОТДАЧА ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ
- 14.5. РАЗРАБОТКА ТЕОРИИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО МУТАГЕНЕЗА
- 14.6. СОЗДАНИЕ ТЕОРИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ
- 14.7. КАК ЛЫСЕНКО ЧУТЬ НЕ ПОЛУЧИЛ НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ
- 14.8. ЛЫСЕНКО – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ
- 14.9. ПОЧЕМУ ФОРМАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИКИ КАК НЕНАВИДЕЛИ, ТАК И НЕНАВИДЯТ ЛЫСЕНКО?
- 14.10. РЕВАНШ НАУЧНОЙ ЭЛИТЫ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

ПРИЛОЖЕНИЕ I. ЭЛЕМЕНТЫ ЦИТОЛОГИИ И БИОХИМИИ

- I.1. ЧТО ТАКОЕ КЛЕТКА?
- I.2. ХИМИЯ И ЖИЗНЬ: НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ
- I.3. ХИМИЯ И ЖИЗНЬ: БЕЛКИ
- I.4. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ
- I.5. КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ
- I.6. АМИНОКИСЛОТЫ И САХАРА
- I.7. ЛИПИДЫ
- I.8. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА И ИОНЫ
- I.9. ЯДРО
- I.10. ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ (РЕТИКУЛУМ)
- I.11. СИНТЕЗ ЛИПИДОВ

- I.12. ПЛАСТИНЧАТЫЙ КОМПЛЕКС ИЛИ АППАРАТ ГОЛЬДЖИ (АГ)
- I.13. СТРОЕНИЕ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ
- I.14. ЭНДОСОМЫ
- I.15. ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА
- I.16. МИТОХОНДРИИ
- I.17. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК
- I.18. ПЛАЗМОДЕСМЫ
- I.19. ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНИЗМЫ
- I.20. ПРОКАРИОТЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ II, МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ПРОЦЕССОВ НАСЛЕДОВАНИЯ

- II.1. ХРОМОСОМЫ
- II.2. ТЕЛОМЕРЫ
- II.3. ПРОЦЕСС РЕПЛИКАЦИИ
- II.4. МИТОЗ И МЕЙОЗ
- II.5. РНК
- II.6. СОЗРЕВАНИЕ мРНК
- II.7. СТРОЕНИЕ ЗРЕЛОЙ мРНК
- II.8. ТРАНСПОРТНЫЕ РНК
- II.9. РИБОСОМЫ
- II.10. ПРОЦЕСС ТРАНСЛЯЦИИ
- II.11. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД
- II.12. ОТКРЫТИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА
- II.13. СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА
- II.14. СИНТЕЗ БЕЛКОВЫХ ЦЕПЕЙ
- II.15. СИНТЕЗ БЕЛКОВ В ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ
- II.16. СИГНАЛЬНЫЙ ПЕПТИД
- II.17. ТРАНСЛОКОН
- II.18. МЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ
- II.19. КАК КЛЕТКА РАЗРУШАЕТ ОДИНОЧНЫЕ И ДВОЙНЫЕ ЦЕПИ РНК?
- II.20. РАЗРЕЗАНИЕ ДВОЙНЫХ ЦЕПЕЙ РНК
- II.21. ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU
- II.22. ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ РНК
- II.23. НОКАУТЫ ГЕНОВ
- II.24. РОЛЬ СКЛЕИВАНИЯ (ИНТЕРФЕРЕНЦИИ) РНК

ПРИЛОЖЕНИЕ III. ВНЕГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

- III.1. ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ОБМЕН ГЕНЕТИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ
- III.2. МЕТИЛИРОВАНИЕ И АЦЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНОВ
- III.3. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК
- III.4. ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА
- III.5. ПРИОНЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ IV. КЛОНИРОВАНИЕ ДОЛЛИ

IV.1. ДОЛЛИЕВЫ ПРОБЛЕМЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ V. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ

V.1. ТРАНСПОРТ МЕЖДУ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТЬЮ И АППАРАТОМ ГОЛЬДЖИ

V.2. МЕХАНИЗМЫ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ ПРИ ВЫХОДЕ ИЗ ЭР

V.3. КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ РАСТВОРИМЫХ СЕКРЕТИРУЕМЫХ И ЛИЗОСОМНЫХ БЕЛКОВ.

V.4. ВЫХОД ИЗ ЭР

V.5. СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА БЕЛКОВ ЧЕРЕЗ АГ

V.6. ЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В АГ

V.7. ТРАНСПОРТ ОТ ПЛАСТИНЧАТОГО АППАРАТА ГОЛЬДЖИ К ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ

V.8. РЕГУЛИРУЕМАЯ СЕКРЕЦИЯ

V.9. ТРАНСПОРТ ОТ АГ К ЭНДОСОМАМ И ЛИЗОСОМАМ

ПРИЛОЖЕНИЕ VI. ПРИМЕРЫ ДОМИНАНТНЫХ И РЕЦЕССИВНЫХ МУТАЦИЙ

ПРИЛОЖЕНИЕ VII. МУТАЦИИ И ПРОБЛЕМА РАКА

VII.1. ПОЧЕМУ ИММУННАЯ СИСТЕМА НЕ АТАКУЕТ БЕЛКИ ХОЗЯИНА

VII.2. КАНЦЕРОГЕНЫ

VII.3. ОНКОГЕНЫ

VII.4. ГИБРИДИЗАЦИОННАЯ ГИПОТЕЗА РАКА

ПРИЛОЖЕНИЕ VIII. ЕСТЬ ЛИ У ГОРОХА ГЕН МОРЩИНИСТОСТИ?

IX.1. ЗЕЛЕНЬ ЦВЕТ ГОРОШИН И СТАРЕЮЩИХ ЛИСТЬЕВ

ПРИЛОЖЕНИЕ IX. НАСЛЕДОВАНИЕ ГРУПП КРОВИ

IX.1. СЛОЖНОСТИ, СЛОЖНОСТИ...

ПРИЛОЖЕНИЕ X. НАСЛЕДОВАНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗКА ГЕН–ПРИЗНАК?

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – аппарат Гольджи

АТФ – аденозин трифосфат

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ГТФ – гуанозин трифосфат
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК – рибонуклеиновая кислота
мяРНП – малые ядерные рибонуклеопротеидные частицы
мРНК – матричная РНК
сРНК – РНК сплайсеосом
тРНК – транспортная РНК
ТСГ – транс-сеть Гольджи
ЦСГ – цис-сеть Гольджи
ЭР – эндоплазматический ретикулум
ЭС – эндоплазматическая сеть

АННОТАЦИЯ

Продолжая тему защиты чести выдающегося русского ученого Т. Д. Лысенко, автор задался вопросом, а что вообще изучает сейчас классическая или формальная генетика, и выяснил, что в настоящее время сфера ее приложения сократилась до исчезающе малой величины. Она выродилась в нечто подобное гипотезы теплорода или флогистона. По сути, формальная генетика тайно, тихо и незаметно оказалась подмененной клеточной и молекулярной биологией. Автор доказывает, что сейчас как науки классической генетики больше не существует.

Исследуя соответствие взглядов мичуринцев и Лысенко с одной стороны и формальных генетиков – с другой, автор пришел к выводу, что представления Лысенко и мичуринцев полностью соответствуют нынешним трактовкам данного вопроса. Автор делает сенсационный, но не вызывающий сомнения вывод о том, что формальная генетика есть лженаука, а Лысенко был более прав, чем тогдашние формальные генетики.

Но это не книга о Менделе, Лысенко или Вавилове. Это книга о величайшей мистификации XX-го века, о рождении и об отказе от теории формальной или классической генетики и о борьбе с этим заблуждением в сталинском СССР. Развенчиваются мифы формальной генетики и доказывается что формальная генетика по уровню научности не ушла дальше того уровня, которого достигли "кустиководы-мичуринцы", как их обзывали формальные генетики.

Несмотря на политический контекст, это научно–популярная книга, где сочетается научная строгость изложения и чрезвычайно популярным изложением сложнейших основ молекулярной генетики и клеточной биологии. Автор популярно рассказывает о современном состоянии вопроса, касающегося механизмов передачи наследственной информации. Очень живо и доходчиво изложены сведения о строении наследственного кода. Представлены современные представления о наследовании и судьбе белков в клетках их роли в проявлении наследственной информации. Книга занимательно, с интригой, излагает основные понятия классической генетики и молекулярной биологии, новейшие теории происхождения жизни на Земле и видообразования.

Книга помогает осознать, как работает современная биологическая наука и формирует основу для более полного понимания современных дискуссий по поводу производства генетически модифицированных продуктов и клонирования человека. Книга предназначена для широкого круга читателей, но может быть полезна также студентам и научным работникам биологического профиля, которые не связаны с генетикой в своей учебе и работе, но которых интересуют проблемы молекулярной биологии, механизмы копирования и наследования признаков, медицинской генетики и проблему генно-модифицированных продуктов.

ВВЕДЕНИЕ

"Будем отстаивать это, чтобы этого не допустить"
(В.С.Черномырдин).

В России в истории науки, да и в обычной истории нет фактов, есть мифы, созданные научными князьками, снобами от науки, монополизировавшими доступ к издательствам и средствам массовой информации. У них много денег, поступающих из Вашингтонского обкома, и они вдалбливают в мозги читателей удобные им интерпретации фактов и мифы о СССР и о Сталине.

Почему данный вопрос актуален? История развития советской генетики и по сей день привлекает внимание общественности. Немало копий сломано в многочисленных и все продолжающихся спорах вокруг имени Т.Д. Лысенко. Как пишет кандидат сельскохозяйственных наук Н. Назаренко (83), *"сама постановка вопроса о том, что Лысенко кто-то может считать ученым, а не*

«шарлатаном» – является крайне болезненной для подавляющего большинства современных историков науки от биологии и лиц «с биологическим образованием». Такое впечатление, что затрагивается не научная концепция или идеологические принципы, а вера, сродни религиозной. При этом подавляющее большинство современных оппонентов Лысенко, выдвигают аргументы, основанные на современных данных без учета состояния науки в то время, на момент дискуссии. Кстати, этим же «грешат» их немногочисленные противники из числа адвокатов Лысенко".

Почему о Лысенко и о формальных генетиках надо писать? Ответ прост. Надо защищать приоритет отечественных ученых и отмывать лики выдающихся естествоиспытателей, даже если они не признавали формальности современной науки. По мнению С. Руссиянова (95), "серьезной научной работы по изучению научного наследия Т.Д. Лысенко и по сей день не существует. Тиражируются исключительно мифы на эту тему. Именно поэтому об этом надо и надо писать!

Кроме того, народ не должен забывать свою историю. Нужно знать и помнить о событиях, не всегда, имеющих положительную окраску в умах людей. Помнить и не допускать повторения подобных неурядиц в будущем. Зачем я все это мусолю снова и снова? Ответ прост – чтобы 1) восстановить справедливость, 2) очистить облик Сталина. Да и вообще, когда все "за", то я, как и баба-яга, против. Продолжая отмывать историю СССР, очищая от грязных промокашек имя великого лидера советского народа, каким является И.В.Сталин, я написал и эту книгу, которая, скорее всего, вызовет у генетиков раздражение.

Почему же это сделал именно я, человек, не являющийся специалистом по генетике? А заставил меня написать ее вызывающий снобизм генетиков, которые в грош не ставят ученых других биологических специальностей, особенно, если последние видят вещи несколько другими. Разгром и замена догм обычно совершаются дилетантами. Вот, наверное, я и есть тот самый дилетант, который пришел сказать, что формальная генетика – пустоцвет, годящийся разве что для топки истории.

Сразу отмечу, что я не генетик и поэтому мне особенно отчетливо видны дефекты догм и парадигм. Если кто не знает, то парадигмой называют ведущую научную гипотезу в крупной области знания, с которой согласны большинство ученых. Генетики же, будучи

зашоренными парадигмой, не видят проблем внутри парадигмы. Мне помогло то, что я имею некий опыт работы с цитогенетикой, трансфекцией клеток (то есть пересадкой в геном клетки отдельных генов), экспрессией белков, трансляцией в эксперименте. Я достаточно разбираюсь в клеточной биологии, имею опыт изучения проблемы в целом. Хорошо знаком с научной работой и работой с литературой. Но одновременно я не являюсь зашоренным специалистом (специалистом, которому всегда и всё ясно), я достаточно дилетант для того, чтобы видеть противоречие там, где оно есть и чтобы понять ограниченность формальной генетики. Кроме того имеется социальная потребность провести науковедческое исследование творчества Лысенко, что я и сделал (94, 95).

О чем же эта книга? Эта научно-популярная книга о формальной генетике и о генетике вообще, о клеточной и молекулярной биологии, о новых научных данных, полученных при изучении механизмов передачи наследственной информации, о происхождении жизни на Земле, о новой теории видообразования..., о Лысенко. Но это не обычная научно-популярная книга, это книга, приправленная интригами: научной и исторической. Здесь я не только рассказываю о том, что сейчас говорит биологическая наука о законах наследования, но и снова подвожу на новом уровне знания итоги тому, кто оказался прав: мичуринцы или формальные классические генетики?

В конце вводных замечаний я хочу не только вкратце разъяснить, о чем эта книга, но также предупредить, чего от нее ожидать не следует. Если вам скажут, что я здесь поливаю помоями блестящих советских генетиков, то не верьте. Это не так. Я их уважаю и отдаю дань их блестящим достижениям. Но это уважение не должно ограждать какую-либо науку, а тем более формальную генетику, от критики и от новых подходов к рассмотрению сформулированных там проблем. Нынешние генетики присвоили себе достижения молекулярной генетики и считают, что их наука есть продолжение классической генетики. Но это далеко не так.

Начало книги и конец книги – о Лысенко. Вначале я очень кратко останавливаюсь на истории противостояния формальных генетиков и мичуринцев, завершившегося сессией ВАСХНИЛ. Используя новые материалы, я ещё раз доказываю, что первыми в атаку пошли не сторонники Лысенко, а практически обладавшие монополией на научную истину формальные генетики.

Середина книги посвящена научным вопросам, хотя и в очень, очень популярном изложении. Исследуя историю формальной генетики я попытаюсь понять, как когда и почему возникла менделевская парадигма (догма). В последующих главах, я сопоставляю взгляды Лысенко и формальных генетиков с современными концепциями и доказываю, что Лысенко был более прав, чем формальные генетики. По ходу изложения очень кратко без оглушительных генетических жаргонизмов будут изложены основы молекулярной биологии. Я опишу, что представляют из себя мутации, как происходит модифицирование (изменение) белков во время их транспорта или дальнейшего созревания после завершения синтеза аминокислотной цепи.

Затем я коснусь особенностей организации хранения и считывания наследственной информации у растений, бактерий и вирусов. Будет показана порочность современного понятия ген, которое следовало бы заменить понятием программа развития. Я покажу, что даже при таких простых с точки зрения генетики мутациях прямой связи ген–признак не выявляется. В главе, посвященной происхождению жизни на Земле, я продемонстрирую, насколько современные гипотезы, описывающие данный процесс соответствуют догмам формальных генетиков. Затем в главе об эволюции я доказываю, что взгляды Лысенко на процесс образования видов более соответствуют современным воззрениям, чем взгляды формальных генетиков.

В следующей главе я попытаюсь доказать, что Менделя надо скинуть с пьедестала, что формальная генетика превратилась в лженауку, хотя ее несостоятельность стыдливо прикрыта молекулярной биологией. Наконец, в последней главе я покажу, что Лысенко был выдающимся естествоиспытателем 20 века. В заключении я подведу краткие итоги. В приложениях будут рассмотрены процессы репликации, транскрипции, трансляции (основных процессов по переработке наследственной информации). После этого я попытаюсь разобрать классические работы Менделя с точки зрения современного состояния вопроса и сопоставить их с тем, что известно сейчас. Будут описаны самые современные концепции, связанные с функционированием внутриклеточных транспортных путей — экзоцитозного (секреторного) и эндоцитозного. Будут даны общие представления не только о строении секреторного внутриклеточного пути, о грузах, перемещаемых по нему, о процессах преобразования продуктов, но

и о резидентных белках, лигандах и т.д. Затем будут изложены неизвестные не только широкой публике, но и многим профессионалам биологам вопросы клонирования человека и животных, которые основаны на самых последних публикациях. Следующими вопросами, на которых я заострю свое внимание, будут вопросы рака и роли наследственной информации при этом, а также вопросы наследования групп крови и такого заболевания, как муковисцидоз.

Конечно, в данной книге можно было бы расписать массу деталей по поводу белков, вовлеченных с процесс передачи информации, но, как правило, это не дает большего понимания, а только пудрит мозги. Поэтому в смысле деталей моя книга, конечно, проиграет соревнование с учебниками для вузов. Зато здесь более подробно я приведу описания новых и уже забытых старых результатов в области молекулярной биологии, которые подтверждают позиции Лысенко.

Снова повторяюсь и в данной книге – поскольку я не историк – я часто шел путём частичных компиляций, используя существующие монографии и статьи как вторичные источники фактического материала и интересных идей и предложений и отсылая читателя к этим монографиям или статьям, где он найдёт исходный материал. А раз так, то в книге нет первичного научного материала, и она представляет анализ результатов, полученных другими исследователями и журналистами, в том числе антисталинистами. Читателей, желающих глубже ознакомиться с той или иной темой, я отсылаю к исходным статьям.

Книга предназначена всем тем, кто интересуется биологией, медициной, генетикой, клонированием человека и вообще наукой. При этом я надеюсь, что книга будет интересна не только широкому читателю, но и специалистам-биологам, всем, кто интересуется биологией клетки и полагает, что ее знание необходимо — студентам биологам и медикам, фармакологам, морфологам, специалистам в области молекулярной биологии, и, очень надеюсь, врачам. Ведь успехи современной терапии и, конечно, терапии ближайшего будущего, в значительной мере зависят от того, насколько хорошо мы будем понимать клеточные события, описанию которых посвящена эта книга.

КАК РОДИЛАСЬ ЭТА КНИГА?

"Тщательней надо, ребята. Общим видом овладели, теперь подробности не надо пропускать." (Михаил Жванецкий).

Вот уж никогда не думал, что мне придется писать научно-популярную, да ещё резко критическую, а ещё точнее разгромную, книгу про формальную (классическую) генетику. Помню, учился я в годы, когда в школе ещё преподавали биологию, основанную на всепобеждающем мичуринском учении, но уже в старших классах биология стала преподаваться по Менделю, а о Мичурине и Лысенко забыли.

В медицинском институте генетику у нас преподавал замечательный педагог, профессор Николай Васильевич Хелевин. Он был из тех, кто пострадал от гонений на формальных генетиков. Его лекции по генетике были блестящими и всегда привлекали полную аудиторию. Обычно он выходил на сцену и не стоял за трибуной, а ходил туда-сюда, четко чеканя фразы своей лекции. Он начинал разбирать, как наследуются гены-признаки в матрице Менделя и его картавость придавала данной лекции особый колорит. Он не выговаривал звук "л". Он рассказывал о признаках, которые выявил Мендель – морщинистость кожуры и ее цвет: зеленый или желтый. Говоря о двух признаках А и Б, он произносил: "А бавшое, а мавое, Б бавшое, б мавое". Это было очень забавно и до сих пор все студенты моего поколения помнят эти его лекции.

Все из его лекций было понятно, как ранее мне школьнику было понятно, что всепобеждающее мичуринское учение может объяснить любой самый сложный вопрос биологии. Теперь место мичуринского учения заняла формальная генетика и все равно захватывало дух от тех высот, которые достигла генетика в расшифровке механизмов передачи наследственных признаков. Мы решали различные генетические задачи, щёлкая их, как орешки. Мендель казался гением всех времен и народов.

Когда я студентом пришел на кафедру физиологии, нам снова продемонстрировали мощь классической генетики на примере наследования групп крови. И опять все было просто и замечательно. Имелись группы крови: 1(0), 2(А), 3(Б), 4(АБ). При переливании любой группы крови в сосуды людей с группой крови 1 вызывалось осаждение клетки красной эритроцитов. Наоборот, люди с группой крови 4 могли получать кровь любой другой группы. Кровь 4 группы выступала универсальным реципиентом. А кровь группы 1 была как бы универсальным донором. Согласно

теории, на эритроцитах сидели белки, синтезированные на основе информации, записанной на генах. Эти гены передавались по наследству согласно теории Менделя. Они как шарики на бусах комбинировались со своими аллелями. Опять нам вспоминали комбинаторики профессора Хелевина. "А бавшое, а мавое, Б бавшое, б мавое". Снова дух захватывало от могущества классической генетики. Мы были страшно счастливы.

На кафедре пропедевтики внутренних болезней нам рассказывали о болезнях свертываемости крови, стращали гемофилией, приводили исторические примеры в виде царевича Алексея. Мы слушали рассказы гематологов и вновь и вновь поражались успехам медицинской генетики. Правда, мы уже пытались понять, почему иногда стройная картина Менделевских законов наследования нарушается.

Далее, на кафедре нервных болезней мы учили нейродегенераторные заболевания, которые, как правило, передавались по наследству. Лекции нам читал профессор Полосин. Прекрасный педагог, он спокойно и доходчиво говорил о генах, о расщеплении Менделя и мы опять ликовали от успехов классической генетики, которая уже вышла на широкие просторы медицины. Однако не всегда расщепление было столь очевидно, как в случае гороха. Говорилось о "проявляемости" гена и т.д.

Поступив в аспирантуру, я забыл о генетике. Надо было клепать "диссер". Тут не до успехов генетики, особенно классической. Работая в центральной научно-исследовательской лаборатории, а затем став профессором на кафедре анатомии, изучая сначала морфологию консервируемых почек, а затем сосудов при атеросклерозе, гипертонии и ангиогенезе, я совершенно был далек от генетики. И так бы я никогда и не вспомнил о законах классической генетики, если бы не случай.

Начал я писать про Сталина, стараясь отмыть его облик от грязных промокашек, прилепленных коммунистами и демократами. И тут я обнаружил, что все поступки Сталина вполне объяснимы с точки зрения здравого смысла. Он оказался вполне разумным человеком. Делал, вроде бы, он все правильно и, приняв России с сохой, оставил ее с новейшей технологией и атомной бомбой, владеющей почти половиной земного шара и наводящей ужас на своих врагов. Ну, очень умный оказался человек. А вот вроде бы с делом генетиков дал маху и случился у него прокол. Получалось, что,

вроде бы, Сталин поддержал проходимца и прощельгу, сделал этого негодяя академиком, назначил президентом сельскохозяйственной академии. Наградил 7 орденами Ленина... Как же так думал я, пытаюсь понять логику Сталина. Но идеи классической генетики крепко сидели в моей голове, записанные в нервных синапсах и архивированные в подкорке. Настороженное отношение к Лысенко ну никак не покидало мое воспаленное сознание. Ещё в 2006 г. я так и верил в могущество классической генетики.

В свое время, когда я писал книгу "Сталинский порядок", последним Рубиконом, за которым начиналось полное оправдание в моей душе поступков Сталина была как раз печально известная сессия ВАСХНИЛ. Мне, как и демократам, казалось, что в советскую великую науку пролез дядя-плохиш Лысенко. Заручившись поддержкой "гносного тирана, сатрапа" Сталина (так думали и думают демократы и либералы), он разгромил самую передовую к тому времени советскую генетику и тем самым нанёс колоссальный урон советской генетике. Я тогда думал, что Сталин и марксисты совершили ошибку, разгромив формальных генетиков, и даже выложил на интернет форум С.Г.Кара-Мурзы первый вариант своей статьи про Лысенко, написанной с позиции осуждения Сталина и самого Лысенко. Казалось бы, мне как ученому, исходя из корпоративных интересов, все должно было быть ясно. Надо осудить плохиша Лысенко и вычеркнуть из народной памяти тирана Сталина, целенаправленно уничтожавшего великих советских ученых. Именно так пишут нынешние российские ученые-генетики, так же писали советские генетики после XX-го съезда КПСС.

По мнению многочисленных противников академика Лысенко, игнорирование им формальных научных правил и многочисленных и хорошо известных экспериментальных фактов в сочетании с использованием идеологической фразеологии и политических обвинений в борьбе с оппонентами позволяет квалифицировать его деятельность как антинаучную. Большинство биологов до сих пор единодушны в том, что деятельность Лысенко носила антинаучный характер, а разгром советской школы классической генетики на несколько десятилетий затормозил развитие биологии в России. Именно так оценивают ее подавляющее большинство биологов, как в России, так и за рубежом.

Я тоже не так давно думал, что сессия ВАСХНИЛ была ошибкой Сталина. Думал я так до лета 2006 года. Даже написал

интернет-дайджест про августовскую 1948 г сессию ВАСХНИЛ и выложил на форуме С.Г.Кара-Мурзы. Если не верите, то сходите на форум С.Г.Кара-Мурзы, где я выкладывал свой первый вариант статьи о Лысенко и сессии ВАСХНИЛ (71). В той своей статье я написал следующую фразу. "Особо большой урон советской генетике нанесла августовская сессия ВАСХНИЛ".

Прошло три года и теперь мне стыдно за эту фразу – все оказалось не так просто. Меня раскритиковали сталинисты, особенно мой бывший соавтор по нашей книге о России, М. Кудрявцев. С другой стороны, меня поддержали присутствующие на этом форуме генетики. Но я не изменил своего мнения и продолжал считать Лысенко исчадием ада, разгромившим советскую генетику.

Так бы я и думал сейчас, если бы не произошло событие, которое заставило меня в корне пересмотреть свое отношение к Лысенко и к сессии ВАСХНИЛ. Сначала я написал книгу о Сталине, где поставил под сомнение мифы, бытующие в народном сознании о том, что Сталин был злодей. Затем в издательстве мне предложили расширить тему Августовской 1948 г. сессии ВАСХНИЛ и написать отдельную книгу и я написал в виде расширения главы о Лысенко книгу "Дело генетиков" о том, что Лысенко был так же неправ, как и современные ему генетики, и не надо делать из него изгоя и злодея. Там я показал, что эти обвинения в адрес народного академика в большой мере преувеличены, беспочвенны.

Однако нельзя забывать, что наука - это не партсобрание, и научная истина определяется не большинством голосов, пусть даже подавляющим и зарубежным. Как пишет Википедия, в то же время до сих пор имеется некоторое количество здравомыслящих людей, не обязательно последователей Лысенко, считающих, что обвинения его в «физической расправе над оппонентами» и «отрицании генетики» не являются в малейшей степени доказанными, что любые обвинения должны быть доказаны. Он был, наверное, не худшим из тех пауков в банке, которые водились в советской науке, как, кстати, это имеет место быть в любой науке.

Вы спросите, почему через год я изменил свой подход и стал думать по-другому? Почему эта, казалось бы, очевидная мысль вдруг покинула меня? А произошло вот что – элементарное событие. Началось все с того, что мой младший брат (который "ухи просит" – шутка – С.М.), работающий в области органопринтинга (это печатание органов из клеток вне организма, по сути, в

пробирке), прислал мне статью одного канадского ученого китайского происхождения (193). В этой статье Лью пишет о научных открытиях Лысенко и о его трагедии как ученого, разбирает заслуги академика Лысенко. В статье, на большом фактическом материале, доказывалось, что Лысенко внес существенный вклад в агробиологию, что его результаты не несут черты подделок или шарлатанства, хотя и не следуют канонам научных публикаций. Потом я прошелся по ссылкам, которые приводит в конце своей статьи Лью, и нашел подтверждение изложенным фактам. И я начал читать, перечитывать материалы о Лысенко снова и искать информацию между строк, проводя свое собственное расследование. Я прочитал знаменитую книгу В. Сойфера (107), где он будто бы "размазывает" Лысенко по стенке.

По мере все более глубокого ознакомления с темой, я увидел, что в проблеме имеется много наносного. Более того, полученный материал шокировал. Оказалось, что все было совсем не так, как живописуют противники Лысенко. Не Лысенко начал атаку против генетиков, а генетики первыми атаковали Лысенко, причем использовали грубые административные приемы. Прочитав стенограмму сессии ВАСХНИЛ, я понял, что Лысенко пришел туда не громить своих оппонентов, а защищаться. Об этом свидетельствуют и выступления его сторонников, которые доказывают, какой огромный вклад в агробиологию внес Лысенко. Итак, событийная канва всех этих событий для меня практически не изменилась, но вот оценку всех этих событий мне пришлось пересмотреть. Я написал статью о Лысенко (72), где изложил это свое новое понимание вопроса о Лысенко, и включил часть материалов в свою книгу о Сталине.

В посланном в издательство варианте книги "Дело генетиков" была глава, где я популярно объяснял современные положения молекулярной генетики, механизмы считывания и передачи наследственной информации, передачи генетического кода. Потом мне пришло предложение от издательства написать научно популярную книгу о генетике под заглавием "Лженаука генетика. Чума 20 века". Сначала я отказался, но потом почитал рецензии на мои книги (50) и решил написать настоящую книгу. Что получилось, вам судить.

Особенно задел меня отзыв на мою книгу "Дело генетиков" некоего генетика (22), который вознамерился учить меня жизни и сказал, что все открытия Менделя уже доказаны на молекулярном уровне и

что ген морщинистости гороха идентифицирован. Я немедленно прочитал указанную моим оппонентом статью и нашел, что, оказывается, почти ничего в молекулярных механизмах наследования морщинистости и цветности горошин не известно. Есть ряд находок в области молекулярной биологии, которые могут быть использованы для объяснения экспериментов Менделя. В частности клонирован белок и его мутированная версия, которая лишена определенного участка, именно в той его части, которая и обладает ферментативной активностью. Наследование данного мутированного гена, ответственного за образование разветвлений цепочек сахаров у крахмала, может быть (!!!) может объяснить, почему у гороха морщинистая кожура (подробнее см. Приложение VII).

Вообще в рецензиях (22, 78) на мою книгу "Дело генетиков" я узнал о себе много нового. Оказывается, я не знаю биологию, генетику, обливаю помоями генетиков и где-то, что-то лучше изложено, чем в моих книгах. Такой стиль критики характерен для тех, кто не имеет соответствующих знаний и не берется обсуждать научные аргументы, а сразу переходит на личность. Тем не менее, судя по рецензиям, крупных ошибок в "Деле генетиков" я не допустил – уже хорошо. Поэтому огромное спасибо моим хулителям за то, что написали рецензии. Для моих книг гораздо опаснее замалчивание. Ведь, чем больше шума по поводу моих книг и статей, тем больше их читают, хотя бы из любопытства. Там глядишь, пойдут проверять источники литературы и увидят, что, действительно, Лысенко ведь совершенно напрасно сделан изгоем отечественной науки.

Сначала я не хотел отвечать моим оппонентам – много чести, но потом все-таки решил ответить – надо же снобов лечить, а то совсем страну "спортят". Хотел я сначала ответить снобу статьей, но потом решил ударить по всей формальной генетике и написал данную книгу. Пишу же я не для того, чтобы себя обелить, чтобы отковырять грязные промокашки с моего псевдонима, пишу, чтобы мой измазанный псевдоним не испачкал лики действительно великих русских людей: Сталина, Берия, Лысенко... К нападкам на свою личность за время участия в Интернет-форумах я уже привык. В общем бы и не следовало реагировать. Если нет аргументов, то спорящий обязательно переходит на личность своего оппонента. Мне-то что, а вот за хорошего человека, Трофима Денисовича Лысенко, обидно. Ведь неспроста Лысенко был награжден орденом Ленина аж восемь раз. Сталин просто так орденами не кидался. А

то читатель ненароком может подумать после этих пасквилей, что мне действительно не удалось отмыться от плевков и клеветы светлый образ академика Лысенко. Мне же надо защищать имена Сталина, Берия и Лысенко, а также СССР. Думаю, что мне удалось развенчать мифы о том, что Лысенко был очень чёрный и засаленный, а его оппоненты белые и пушистые. Иначе бы мои глубокоуважаемые оппоненты не стали обсасывать мои косточки.

Но стоит сказать пару критических слов об их идеалах либералов и демократов, как сразу поднимается вой о гнусной лжи и клевете, обливание помоями... Некий профессор Митрофанов (78) разразился рецензией на мою книгу "Дело генетиков", где написал о том, как я обливаю "помоями память таких ученых, как Н.Вавилов, В.Струнников, И.Рапопорт, Н.Тимофеев-Рессовский и др.". Тут бы и примерчик того, как я это делаю. А то все загадки и загадки. А ведь вроде уважаемый человек, дохтур наук....

Кстати антисталинисты не стесняются и мажут грязью русских самородков в два-три слоя. Им закон не писан. Приведу ещё один пример из подобного вранья и передергивания (86): "Биология в ее нынешнем состоянии - наука молодая, в бывшем Советском Союзе еще полвека назад считавшаяся сомнительной служанкой буржуазии. Соответственно, большинство россиян получили в школе нетвердые биологические знания".

Конечно, я дилетант в генетике, но дилетант, который может читать научную литературу и может задавать неудобные вопросы. И решил я посмотреть, а есть ли наука такая формальная генетика? Я внимательно перечитал учебники генетики, статьи, которые цитировали Лысенко, статьи, которые цитировал Лью (193). Затем я пошел вглубь и стал изучать физиологию растений. Я с удивлением обнаружил, что многое я и не знал, как следует. Например, то, что все живые растительные клетки в составе растения образуют синцитий, имеющий важнейшее значение в перемещении генетической информации между клетками.

Далее я стал смотреть, а действительно ли в то время морганисты были более правы, чем мичуринцы. Чтобы понять, кто прав, мне пришлось разобраться в этом вопросе, прочитать Википедию, сначала, потом учебники клеточной биологии и генетики, и наконец, некоторые оригинальные научные статьи.

Как совершенно справедливо отмечает С. Руссиянов (94), при анализе вопроса, кто был прав, надо четко осознавать следующее обстоятельство. Очень здорово критиковать работы Мичурина с позиций современной биологии. Но ведь дискуссия была в 30-40-е годы прошлого века, когда взгляды Мичурина не были ни «дикими», ни «софистикой», ни «смесью смутных народных представлений». Кстати, именно из «смутного народного селекционного опыта» и выросла теория искусственного отбора. Между тем критики Лысенко сплошь и рядом пренебрегают одним из основополагающих в таких исследованиях принципом актуализма, когда в качестве доказательства факта приводится документ (статья, дневниковая запись и т.д.) из того же периода времени, когда факт имел место. При этом более поздние источники, не говоря уж об интерпретациях, будут лишь дополнительными и косвенными свидетельствами. Более того, надо четко различать уровень знаний, имевший место быть в 1936, 1939 гг., когда шла дискуссия о генетике, и в 1948 г., когда состоялась сессия ВАСХНИЛ. До войны никто не знал, что именно дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) передает наследственную информацию. Кольцов же вообще говорил о гигантской молекуле белка. Самое интересно, как я покажу ниже, взгляды Лысенко гораздо в большей степени соответствовали теперешним, чем взгляды формальных генетиков.

При рассмотрении этого вопроса мне пришлось продираться через дебри профессиональных жаргонизмов. Поэтому для того, чтобы было понятно дальнейшее изложение, мне требуется провести ликбез и несколько слов сказать о том, как ученые представляют сейчас процесс передачи наследственности от родителей к детям. Подробнее можно посмотреть в русскоязычной открытой энциклопедии, Википедии (18).

Я обнаружил, что генетики, как правило, являются снобами. Вслушайтесь в знаменитую фразу, которой генетики особенно любят поражать непосвященных - "рецессивный аллель влияет на фенотип, только если генотип гомозиготен" ... А вот ещё один шедевр: "Мутации, нарушающие функционирование корректирующей экзонуклеазной активности, приводят к возникновению мутаторного фенотипа, также как и нарушения функционирования систем рекомбинации, транскрипции, систем контроля структуры хроматина, ферментных систем, контролирующей сегрегацию хромосом и число копий индивидуальных генов, и систем, участвующих в синтезе

эндогенных мутагенов". Удивительно ясно и четко изложено, не правда ли?

Интересно, что те же снобы молекулярные биологи и генетики часто не знают функции белков в клетке. Для этого, ведь, надо знать клеточную биологию. А как говорил Козьма Прутков, специалист подобен флюсу – полнота его одностороння. Например, мне, клеточному биологу, при написании этой книги пришлось существенно освежить свою память по генетике и молекулярной биологии. Отмечу, что в Детской энциклопедии "Аванта" молекулярная генетика изложена очень скудно. Мне же кажется, что сложна не молекулярная биология. Сложным является понимание последствий работы этого сложнейшего аппарата хранения и передачи информации. Особенно после того, как будут развеяны мифы формальной генетики.

Сначала я приведу адаптированные для простого читателя выжимки из современных учебников молекулярной и клеточной биологии так, чтобы он смог понять современное состояние вопроса. Это необходимо для того, чтобы решить вопрос, кто прав: формальные или мичуринские генетики. Затем я систематизирую взгляды формальных генетиков и проведу сопоставление их взглядов с современными воззрениями. Наконец, я сравню взгляды формальных генетиков и мичуринцев на уровне как бы в плоскости 1948 года.

Зачем же вообще сейчас, когда русская наука почти что разгромлена, писать научно-популярные книги? Цель моей работы была не только в том, чтобы обелить Лысенко и Сталина – для этого нет необходимости писать научно-популярные книжки. Цель состояла в том, чтобы не дать читателям и снобам-генетикам усомниться в том, что книгу написал профессионал, знающий науку, чтобы потом читатель не стал верить потоку слов-жаргонизмов, исходящим из уст генетиков.

Поскольку книга не только публицистическая, но и научно-популярная, то я остановлюсь на современном состоянии вопроса наследования в молекулярной биологии. Я постараюсь сделать это очень популярно, без идиотского жаргонизма и снобизма, на очень понятном языке, без генетической терминологии, подчеркивая лишь самые принципиальные вещи. Молекулярная биология тоже очень сложна. Ее очень трудно представить без схем и их тщательного объяснения. Но я все же

попробую. Детали же пусть изучают специалисты, зараженные снобизмом. Для дилетантов главное, чтобы была понятна общая идея. Я изложу современные представления и сопоставлю их с теми взглядами, которые существовали в 1948 г. И вы увидите, что формальные генетики в конечном итоге оказались шарлатанами, а Лысенко оказался прав. Причем Лысенко оказался самым что ни на есть выдающимся ученым, открывшим очень много нового (72).

Освещая историю генетики и вопросы молекулярной биологии, я использовал книги Жимулева (35), Льюина (64), Гриффитса с соавторами (160) и Альбертса с соавторами (127/114). Внутриклеточный транспорт описан на основе книги Миронова и Павелки (200). Для объяснения вопросов происхождения жизни основными источниками информации мне служили книга Джекелли (178), статьи Маркова (66–70), Барбиери (130), Бартеля (131) и Шостака (226). Концепцию гена я анализировал, используя книгу Келлер (182). Историю подготовки августовской сессии ВАСХНИЛ я взял из статей, опубликованных в журнале "Известия ЦК КПСС" (39, 40) и из книги Клеменцова (184). Очень помогли мне в защите Лысенко также блестящие статьи С. Руссиянова (94, 95) и Н. Назаренко (83).

Многие сведения я брал из, казалось бы, популярных книг и статей, но, когда я попытался понять, что же там написано я осознал, что не только для небиолога, но и для биолога там написано очень сложно, а для неспециалиста вообще ничего не понятно. Поэтому я упростил даже популярные тексты. Конечно, все, что написано здесь, есть в статьях, в учебниках и в Википедии, но там написано так, что сразу и не прочитаешь. Поэтому здесь я перевожу все эти творения на русский язык и язык аналогий – книга должна быть понятна не только специалистам, но и, например, школьникам. Поэтому я использовал простые и понятные аналогии и избегал жаргонизмов.

Прочитав первый вариант книги я увидел, что он излишне усложнен. Поэтому я переработал текст и убрал все более или менее сложные вопросы по молекулярной биологии, хотя и изложенные в виде резко упрощенной, хотя и научно-популярной форме. Эти тексты я вынес в Приложения. В основном же тесте я оставил только свехупрощенные аналогии, показывающие как организован процесс хранения наследственной информации, ее переработки и реализации на уровне целостного организма. Кроме того, в основном тексте я исследую, причем в предельно упрощенной

форме лишь современное состояние вопросов, напрямую связанных с формальной генетикой в понимании данного термина на уровне 1948 г. Наконец, я расскажу и о нестыковках в формальной генетике и о том, как была произведена подмена формальной генетики молекулярной биологией.

Что у меня в итоге получилось, судите сами, как говорит ведущий в одной популярной телевизионной передаче. Я также надеюсь, возможно, наивно, что этот исторический и науковедческий анализ покажет читателям ценность опыта, накопленного советской наукой.

ГЛАВА 1. КТО НАЧАЛ АТАКУ ПЕРВЫМ?

*"Обманщик, в конечном счете, обманывает самого себя".
(Махатма Ганди).*

В данной главе я рассмотрю более подробно, чем в моей первой книге "Дело генетиков", истоки конфликта между формальными генетиками и мичуринцами, разберу новые материалы, доказывающие со всей определенностью. Важным тут представляется вопрос, а кто же начал первым, кто же агрессор? Я покажу, что в поражении формальных генетиков на знаменитой Августовской 1948 г. сессии ВАСХНИЛ и в последующих административных гонениях на формальных генетиков виноваты и они сами. Именно они первыми начали неспровоцированную административную атаку на мичуринцев и Лысенко. Далее я продемонстрирую, что никаких политических репрессий не было, что те довольно слабенькие, административные гонения были по-своему полезны советской биологической науке, и что Сталин был просто вынужден поддержать Лысенко.

Недавно я специально побывал в библиотеке и тщательно прочитал документы, опубликованные в журнал "Известия ЦК КПСС" (39, 40). Кроме того мне наконец, удалось достать книгу Николая Клеменцова "Сталинистская наука", изданную на Западе (184). В этих источниках информации очень подробно разбирается последовательность событий, которая привела к августовской сессии ВАСХНИЛ. Обнаружились любопытные факты. То, что происходило накануне сессии, очень характерно. Я остановлюсь на них очень и очень кратко.

Давайте же вспомним обстоятельства, предшествовавшие знаменитой августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. После Великой Отечественной войны, используя административный ресурс не только СССР, но и мирового научного сообщества, первыми пошли в атаку на Лысенко формальные генетики, то бишь, морганисты. Например, даже антисталинист Клеменцов (184) пишет, что формальные генетики начали атаку на Лысенко в 1945 г. На самом деле это началось раньше. В 1936 г. генетики организовали дискуссию о генетике и её выиграла. В 1939 году дискуссия закончилась вничью. В 1935 г. Лысенко был назначен академиком ВАСХНИЛ, а в 1938 г. он был назначен президентом этой академии. В 1939 г. Лысенко избрали академиком АН СССР. В 1940 г. после ареста Вавилова Лысенко занял пост директора Института генетики АН СССР. Он был директором до 1965 г. (184).

В 1940 г в ЦК обратились двое ученых-биологов Любищев и Эфроимсон. В довольно резких тонах они обвиняли Лысенко в подтасовке фактов, невежестве. Лысенко, конечно, оправдывался, приводил доводы, когда убедительные, когда нет, но никаких "контрсанкций" не требовал. "Вот видите – сказал по этому поводу Сталин – Его хотят чуть ли не за решетку упечь, а он думает, прежде всего, о деле и на личности не переходит" (83).

Хотя дискуссии о формальной генетике начались ещё до войны (открытые споры прошли в 1936 и в 1939 гг.), но во время Великой Отечественной войны теоретические споры сами собой вроде бы должны погаснуть. И, действительно, Великая Отечественная война несколько заглушила остроту споров – распри на время были забыты, советские ученые слаженно работали на нужды фронта (27).

Были найдены новые эффективные формы сотрудничества ученых на основе, я бы сказал, мягких "шарашек", о которых я писал в своей предыдущей книге (73). В годы войны Лысенко получил важные с точки зрения практики сельского хозяйства результаты (но об этом в последней главе). За это в 1941 и 1943 гг. Лысенко получил Сталинские премии. В 1945 г. ему было присвоено звание Героя социалистического труда.

Однако критика и провокации против Лысенко не прекращались и в военные годы. Так, во время выборов Президиума АН СССР в 1942 году Трофим Денисович, несмотря на очевидную поддержку его

властью, набрал лишь 36 голосов из 60 - меньше, чем кто-либо другой.

1.1. НАПАДЕНИЕ ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ НА МИЧУРИНЦЕВ

После войны организатором и лидером выступлений формальных генетиков против Лысенко стал академик Белорусской АН, профессор Сельскохозяйственной академии им Тимирязева Антон Романович Жебрак, известный советский морганист и оппонент Лысенко. А.Р. Жебрак был давним противником Трофима Денисовича по дискуссиям 1936 и 1939 годов. Это был генетик и селекционер, который в 1930–1931 гг. стажировался в США. С 1934 г. Жебрак возглавлял кафедру генетики Московской сельскохозяйственной академии им. К.А. Тимирязева и его никто не трогал. Никто формальных генетиков не давил. В 1943 г. одному из них Александрову была присуждена Сталинская премия (89).

Именно он стал играть «первую скрипку» в административных гонениях на мичуринских генетиков. В конце 1944–начале 1945 г. (А это военное тяжелое время, половина страны разрушена – С.М.) Жебрак отправил в ЦК на имя Маленкова большое письмо, где объяснил, как вредна для международного престижа СССР борьба Лысенко с генетиками. Он писал: "За короткий срок генетика в СССР достигла настолько высокого уровня, что вышла на одно из первых мест в мире, уступая только США (КОММЕНТАРИЙ: Для Сталина слова о США как красная тряпка для быка. Обратите также внимание на то, что до 1944 г. никто формальных генетиков не трогал, иначе как бы советская генетика вышла на второе место в мире – С.М.)... Уже около 10 лет продолжается дискуссия по генетике, чего не могло бы быть в случае политических гонений против генетики (КОММЕНТАРИЙ: Имеется в виду формальная генетика. Жебрак прямо пишет, что ничто не угрожает генетике и дискуссия открытая и без административных дубинок – С.М.). Курс генетики читается в ряде вузов, исследовательские работы по генетике ведутся в ряде исследовательских учреждений (КОММЕНТАРИЙ: И так, вроде бы все нормально, на фигу на рожон лезть? – С.М.)... Если бы не грубое административное вмешательство со стороны ак. Лысенко как президента ВАСХНИЛ и директора Института генетики АН СССР (А ведь назначение директора в НИИ АН СССР должно было пройти утверждение на президиуме АН СССР – С.М.), разрушившего организацию генетической науки (КОММЕНТАРИЙ: видимо, имеется в виду именно формальная генетика; странно – начал за здоровье, а теперь

за упокой – С.М.), которая была объявлена социально реакционной со стороны руководства дискуссией 1936 г. и дискуссией 1939 г. (КОММЕНТАРИЙ: странное заявление; мало ли что и когда объявил. Никаких репрессий не последовало – как я покажу далее, 35 факультетов в стране возглавляли сторонники именно формальной генетики, а не последователи Лысенко – С.М.), то в настоящее время мы могли бы быть свидетелями огромного расцвета генетической науки в СССР (КОММЕНТАРИЙ: но ведь он только, что написал об имеющем место расцвете – С.м.) и ее большего международного авторитета (и это пишется во время ужасной войны и перенапряжения сил, о нуждах и запросах практики – ни слова – С.М.).

Жебрак ссылался на некоего будто бы ведущего американского генетика Сакса. Жебрак писал: "Сакс делит историю советской биологии на этап до Лысенко и после Лысенко... По словам Жебрака, Лысенко сократил всех основных работников института и превратил Институт генетики в штаб вульгарной и бесцеремонной борьбы против мировой и русской генетической науки (КОММЕНТАРИЙ: выше я показал, что формальная генетика была лженаукой; так, что Лысенко делал, все правильно – С.М.)

Жебрак указывал: «Необходимо признать, что деятельность акад. Лысенко в области генетики наносит серьезный вред развитию биологической науки в нашей стране и роняет международный престиж советской науки». Он отмечал, что Лысенко превратил Институт генетики «в штаб вульгарной и бесцеремонной борьбы против мировой и русской генетической науки», предлагал объявить вредными выступления Лысенко и Презента, сменить руководство институтом, начать издавать «Советский генетический журнал», командировать генетиков в США и Англию за опытом и т.д. (89).

16 апреля 1945 г. Жебрак добился приема у Молотова, второго человека в руководстве страны, и ему тоже "капал" на Лысенко. В том же 1945 году недавно выдвинутый Сталиным на пост Президента АН СССР младший брат Николая Вавилова, Сергей Вавилов внес предложение в ЦК партии и Правительство о замене ряда членов Президиума АН, причем среди предлагаемых к исключению членов будет значиться фамилия Лысенко. Это предложение начало прорабатываться в ЦК и начальник УПиА Александров в письме на имя Молотова и Маленкова отметил в стиле «казнить нельзя помиловать»: с одной стороны, «можно было

бы согласиться с мнением академиков», а с другой, Лысенко «было бы целесообразно выбрать в новый состав президиума»...» (89). В своем письме Молотову Жебрак предложил не только создать этот новый институт генетики и цитологии, но и начать издавать новый журнал "Советский журнал генетики".

В том же 1945 году Жебрак опубликовал статью "Советская биология" в американском журнале "Наука" (Science), где он отстаивал позиции формальных генетиков (то есть вавиловской школы) и критиковал взгляды Лысенко и тем самым как бы вынес сор из избы советской науки на суд международной общественности (244). Ладно бы писал о своих научных открытиях. Так нет. Решил философию развести.

Президент АН СССР С.И. Вавилов, который плохо относился к Лысенко, обладал колоссальной властью, сравнимой с властью министра. В 1945 г. президент АН СССР С.И. Вавилов и секретарь Бруевич Н.Г. предложили ЦК убрать Лысенко из президиума АН СССР. Но Лысенко был избран в состав президиума. Вот тебе и отсутствие поддержки! Итак, по мнению Жебрака, Лысенко будто бы никогда не имел поддержки в академических кругах и не пользовался влиянием в АН СССР, но кто же его назначил директором Института генетики?

Спустя несколько месяцев 1 марта 1946 г. Жебрак (89) написал Маленкову второе письмо (очевидно, на первое был получен если не одобрительный, то и не ругательный ответ), с проектом ответа генетикам США, критикующих «политизированную науку в тоталитарном государстве». Жебрак предложил создать новый генетический институт, необходимость которого, по его словам, «вызывается тем, что существующий Институт генетики, возглавляемый академиком Т.Д.Лысенко, разрабатывает в основном проблемы мичуринской генетики. Проектируемый Институт генетики и цитологии стал бы разрабатывать другие направления общей и теоретической генетики». Президиум АН СССР подавляющим большинством голосов одобрил инициативу, причем против будут всего лишь двое – Лысенко и Державин (зав. кафедрой славянской филологии ЛГУ)".

Это письмо во многом очень похоже на первое. В нем он опять утверждал, что причиной отставания в последнее время есть не война, а организация генетических работ была мол нарушена и кадры генетиков в области генетики распылены (видимо, хотел под

себя подмять Институт генетики – С.М.). Он предложил выделить 2 места академиков для генетиков. ЦК пошел навстречу и выделил 2 места членов–корреспондентов. В 1946 г. на два вновь созданные места в АН СССР для членов–корреспондентов по генетике были избраны сторонник формальной генетики Дубинин и сторонник Лысенко – Авакян. Опять никакого гонения на формальную генетику не прослеживается.

Маленков проставил на втором письме резолюцию начальнику УПиА (Управление пропаганды и агитации при ЦК ВКП(б)), в которой, очевидно, указывая на оба письма Жебрака, говорит: «Прошу ознакомиться с этими записками и переговорить со мной».

Второй удар формальных генетиков был направлен Лысенко в "поддых", в область методологии. Скрытный удар. В 1946 г. морганистами был разработан новый стандарт количественного анализа экспериментальных данных. Как было указано, в целях некоторого упорядочения агрономических исследований был напечатан в качестве рекомендуемого стандарт по методике сельскохозяйственных полевых опытов (ГОСТ 3478-46). Это был прямой удар по Лысенко, который отрицал необходимость столь широкого использования биометрии. По требованию руководства ВАСХНИЛ, признавшего этот стандарт нарушающим свободу исследования, тираж его был уничтожен» (53).

Не спорю, улучшать математическую обработку научных результатов надо. Но вот всегда ли? Надо ли иметь часы с миллисекундной стрелкой для анализа событий на полях? Надо ли подсчитывать статистические критерии различия двух процессов, если разница в графиках видна на глаз даже неспециалисту? В моей научной практике математические методы практически никогда существенно не помогали в доказательстве результатов экспериментов. Помогала правильная организация самих экспериментов.

Между тем Жебрак добился своего и был привлечен к работе в аппарате ЦК партии. С 1 сентября 1945 он стал зав. отделом сельскохозяйственной литературы в УПиА, где и работал, совмещая с преподаванием и сохраняя руководство кафедрой в Тимирязевской академии, до апреля 1946. А потом, приобретая массу полезных связей, в начале 1947 он стал депутатом Верховного Совета БССР, и почти сразу же – в марте 1947 г. Жебрак был избран президентом АН СССР. Обратите внимание, как

он строил свою карьеру: письмо с критикой Лысенко в ЦК, работа в аппарате ЦК, президентство в АН БССР.

Избрание Жебрака президентом АН БССР вызвало резкую критику Лысенко, но он не был всесильным. Как пишет Клеменцов (184. С. 109), в 1945–1947, генетики попытались также сместить со своих постов в Ленинградском госуниверситете сторонников Лысенко Презента и Турбина. Тогда генетики решили подойти с другого конца. Было решено сделать так, чтобы удалить Лысенко из состава президиума АН СССР. Они действовали через вице-президента АН СССР и академика-секретаря биологического отделения АН СССР акад. Л. Орбели. Но этому воспротивился ЦК ВКП(б).

В 1947 году И.И.Шмальгаузен опубликовал статью в главном советском журнале по философии (не в научном, а философском!!!), где резко критиковал научные позиции Лысенко (120). Обратите внимание, что генетики широко и активно использовали все тот же административно-идеологический ресурс.

В начале 1947 г. советские биологи решили перевести и издать на русском языке несколько книг, написанных западными учеными. Были отобраны книги по систематике, происхождению видов, биохимической эволюции... В 1947 издательство иностранной литературы выпустило «генетическую» серию книг: Эрвина Шредингера «Что такое жизнь с точки зрения физика?», «Организаторы и гены» К.Х.Уоддингтона, «Биохимическая эволюция» М.Флоркэна, «История эмбриологии» Дж.Нидхэма, «Антагонизм микробов и антибиотические вещества» З.Ваксмана" (89). Оргбюро ЦК в июле 1947 г. этот план поддержала (184).

Как видим, партия, в лице отдела науки ЦК поддерживала формальных генетиков. Ну не могло быть так в советской реальности, чтобы с бухты-барахты создавались новые институты, чтобы посты в УПиА ЦК занимали бы представители не одобренного партией научного направления, чтобы без указаний «сверху» печатались не отдельные книги, а целые серии (89).

В феврале 1947 г. в год страшного неурожая и голода Пленум ЦК обсуждал вопрос о ситуации в сельском хозяйстве в связи с неурожаем и голодом. Вопросам сельскохозяйственной науки там большого внимания уделено не было (184. С. 109).

После февральского 1947 г. пленума ЦК создал комиссию для решения вопроса с участием представительств трех министерств. К февральскому пленуму комиссия подготовила доклад, где резко критиковался Лысенко за дезорганизацию ВАСХНИЛ. Было отмечено, что большинство академиков ВАСХНИЛ недовольны деятельностью Лысенко. Цицин, вице-президент ВАСХНИЛ не ходил на заседания, но деньги получал. В решениях Февральского пленума ЦК 1947 г. говорилось об ошибочности ряда направлений деятельности Лысенко (89). Позиции Лысенко становились все слабее.

21–26 марта 1947 г. в МГУ прошла всесоюзная конференция генетиков. Почти каждый формальный генетик СССР принял в ней участие. Спорные вопросы между мичуринцами и формальными генетиками на конференции не обсуждалась. В конференции приняли участие несколько сторонников Лысенко. Конференция приняла письмо к Сталину (184). Формальные генетики хотели опубликовать приветствие МГУшной конференции Сталину в центральной печати, но не получили разрешения. По итогам конференции был издан сборник статей.

В ответ через один день после окончания генетической конференции в МГУ работники министерства сельского хозяйства: Бенедиктов (министр земледелия) и два его заместителя, обратились в ЦК с письмом, послали длинное письмо А. Жданову, в котором критиковали участников и организаторов генетической конференции, состоявшейся в МГУ 21–26 марта 1947 г. В письме были обвинения в оторванности ученых–генетиков от практики... в увлечении разведением дрозофилы. Они обвинили формальных генетиков в оторванности от практики, критиковали Серебровского за его увлечение евгеникой.

Через 2 недели после отправки письма Бенедиктовым с соавторами Жебрак и Алиханян написали А. Жданову свое письмо, призывая решить проблемы, которые возникают вследствие активности академика Лысенко. Они просили также, чтобы ЦК одобрил формальную генетику.

1–6 апреля 1947 г. Оргбюро ЦК обсуждало доклад комиссии и решило созвать пленум ЦК, посвященный ситуации в ВАСХНИЛ (184. С. 112). Лысенко предпринял контрмеры – 14 июня 1947 г. направил А.А.Жданову отчет о работе ВАСХНИЛ. Видимо, там было что показать и решение Оргбюро не состоялось.

Стороны продолжали обмениваться ударами. 28 апреля 1947 г. Жебрак и Алиханян написали А.Жданову письмо с нападками на Лысенко (40. С. 157), в котором прямо утверждали, что «наши разногласия (со сторонниками Лысенко) имеют ГОСУДАРСТВЕННЫЙ характер» (Но вся государственная непримиримость и Жебрака, и Алиханяна спустя год, на сессии ВАСХНИЛ, испарилась "как капли летнего дождя" (89). В письме они указали, что в полемике непрерывно извращаются взгляды генетиков, искажается учение Дарвина, теория Мичурина, замалчиваются взгляды Тимирязева, фальсифицируется диалектический материализм (!!!! – С.М.) В качестве примера приводится тот факт, что в США генетический метод разведения кукурузы гибридными семенами, полученными от скрещивания инцухт-линий дал за время войны такую прибавку урожая, которая по заявлениям американских специалистов окупила все расходы на исследования в области внутриатомной энергии. А. Жданов им не ответил.

Удар следовал за ударом. В августе 1947 г. член партии академик ВАСХНИЛ Завадовский написал в ответ на статью Лысенко длинную статью с резкой критикой Лысенко под названием "Дарвинизм и внутривидовая конкуренция" и хотел ее опубликовать в "Журнале общей биологии". Редколлегия отказалась ее опубликовать – нормальное дело в науке. Завадовский тогда включил административный ресурс и пожаловался в ЦК Жданову (184). Он просил того дать указание (не на основе рецензирования и качества работы, а дать указание С.М.!!!) редакции "Журнала общей биологии" опубликовать статьи Завадовского, посвященные критике взглядов Лысенко.

Причем первую свою статью Завадовский направил не в профильный научный журнал, а в партийный журнал "Под знаменем марксизма". Потом эта статья была передана в "Журнал общей биологии". Снова генетики используют обращение ЦК для решения научных вопросов. Если Лысенко боролся открыто, в стиле открытых дискуссий, то его оппоненты использовали "подковерную" борьбу. Отдел науки ЦК в лице Суворова поддержал требование Завадовского, но Жданов не отреагировал и статья осталась лежать в ящике.

18 октября 1947 г. Лысенко дал интервью Литературной газете. Он утверждал, что концепция борьбы за существование внутри вида является мальтузианской ошибкой Дарвина. Внутривидовая

конкуренция никогда не существовала в природе - доказывал Лысенко. Существует только межвидовая конкуренция.

9 ноября 1947 г. интервью Лысенко было обсуждено на биологическом факультете МГУ с участием более сотни биологов. Ученый совет факультета в составе 24 членов принял и подписал решение и оно было послано в Литературную газету для опубликования.

12 ноября 1947 г. сторонники Лысенко опубликовали статью в журнале "Социалистическое земледелие". Через 2 недели Литературная газета опубликовала ответ академику Лысенко, но не в виде решения совета факультета МГУ, а в виде статьи "Наши возражения академику Т. Лысенко" подписанной Шмальгаузенем, и тремя другими сторонниками формальной генетики. Однако в том же номере была опубликована и статья, подписанная пятью сторонниками Лысенко (184. С. 150). Потом были ещё три статьи по тому же вопросу. Лысенко утверждал, что внутри видов конкуренции нет. Оппоненты утверждали, что есть и это установленный факт. Но все дело в определениях. Литературная газета неявным образом поддерживала сторонников Лысенко. Она опубликовала их статей в 2 раза больше, чем сторонников формальной генетики.

Из-за публикации Жебраком (244) и Дубининым (151) статей в журнале "Наука" (Science) против них была начата кампания с целью использовать для их дискредитации суд чести. Поводом для обвинения Жебрака в антипатриотических поступках послужила публикация его статьи Science в 1945 году, где он отстаивал позиции вавилонской школы и критиковал взгляды Лысенко. Жебрак написал статью в американский журнал наука по поручению антифашистского комитета советских ученых.

30 августа 1947 г. в "Литературной газете" была опубликована статья под названием "На суд общественности". Подписали статью известные поэты А.Сурков, А.Твардовский и Г.Фиш. Авторы статьи (112) писали: *"Когда мы читаем новое произведение советского писателя, слушаем новую симфонию композитора, узнаем о талантливом изобретении конструктора, о новом открытии нашего ученого, мы испытываем естественную гордость и радость за наших людей, за взрастившую их великую Родину. Но, видимо, есть еще и в нашей среде люди, у которых это чувство гордости и радости за успех родной культуры, как это ни странно, отсутствует. В*

американском журнале "Сайенс" появилась статья советского ученого, президента Академии наук Белорусской ССР, проф. А. Жебрака. Можно было думать, что советский ученый использует свое выступление в иностранном журнале для популяризации достижений передовой советской науки, для борьбы с враждебными, лженаучными буржуазными теориями или хотя бы для деловой информации. Нет! Проф. А. Жебрак решил посвятить свою статью уничтожению и охаиванию передового советского ученого, известного всему культурному человечеству своими новаторскими трудами в области физиологии растений и генетики, академика Т.Д. Лысенко, Под видом объективного изложения состояния генетики в СССР А. Жебрак целиком солидаризируется с наиболее реакционными американскими профессорами в оценке теоретических достижений советской мичуринской школы, возглавляемой Т.Д. Лысенко. В своем низкопоклонстве перед зарубежной наукой проф. Жебрак доходит до того, что фактически предлагает американским ученым нечто вроде единого союза для борьбы против советского ученого Т. Лысенко. Всячески пытаясь дискредитировать имя Т.Д. Лысенко как ученого, проф. Жебрак стремится заверить американских профессоров в том, что судить о советской науке по трудам такого ученого, как Т. Лысенко, не следует, что советская наука, дескать, решительно ничем не отличается от буржуазной и что "подлинными" советские ученые, вроде него самого, А. Жебрака, - такие же приличные и благовоспитанные люди, как и его, А. Жебрака, американские коллеги. С развязностью он разъясняет, что, мол, Т.Лысенко был награжден советским правительством не как ученый, "не за его взгляды и эксперименты в области генетики", а лишь "за свою работу в области практики сельского хозяйства". Кстати сказать, кто дал право А. Жебраку по-своему "разъяснять", вопреки фактам, постановления советского правительства?

Общеизвестно, что Т. Лысенко был неоднократно удостоен высоких наград за свои ученые труды, которые, конечно, никак нельзя оторвать от практики советского сельского хозяйства. Заверив, таким образом, своих американских коллег в том, что советское правительство будто бы не признает научной ценности трудов Т. Лысенко, А. Жебрак в своей статье спешит успокоить американских профессоров и в том отношении, что деятельность одного из передовых советских ученых, "основанная, по существу, на наивных и чисто умозрительных заключениях, несмотря на энергичность натиска, не в состоянии помешать успешному развитию генетики в СССР".

Мы оставляем в стороне противоречие между утверждением Жебрака в том, что Лысенко является только агрономом-практиком, и обвинением того же Лысенко в "чистой умозрительности". Но нельзя не возмутиться злобным, клеветническим заявлением Жебрака о том, что работы Т. Лысенко, по существу, мешают советской науке и что только благодаря неусыпным заботам Жебрака и его единомышленников наука будет спасена. И залог этого спасения А. Жебрак видит в том, что он не одинок: «Вместе с американскими учеными, - пишет Жебрак в журнале "Сайенс", - мы, работающие в этой же научной области в России, строим общую биологию мирового масштаба». С кем это вместе строит Жебрак одну биологию мирового масштаба? Уж не с Карлом ли Саксом, называющим нашу страну "тоталитарной"? Уж не с Дарлингтоном ли? С тем, который, усомнившись в творческих работах Мичурина, клеветает: "Много легче предположить, что он получил свои лучшие растения из Канады и США". Не с ними ли собирается строить общую биологию мирового масштаба Жебрак? Не с теми ли учеными-генетиками, которые на международном генетическом конгрессе выпустили манифест с проповедью человечества? Не с ними ли собирается строить общую науку Жебрак? Но если таково его желание, то вряд ли оно разделяется советскими учеными, от имени которых он взялся говорить. Гордость советских людей состоит в том, что они борются с реакционерами и клеветниками, а не строят с ними общую науку "мирового масштаба".

До чего же неприглядна роль ученого, стремящегося всеми способами опорочить своего соотечественника на страницах иноземного, к тому же враждебно настроенного издания! И именно эту роль взял на себя советский профессор А. Жебрак. Известно, что проф. Жебрак не раз выступал с критикой трудов Лысенко на страницах советских научных журналов, и никто, разумеется, не находил в этом факте ничего зазорного. Советская наука развивается путем критики и самокритики. Без научных дискуссий невозможно самое движение науки. Опираясь же в своем споре с соотечественником на реакционных буржуазных ученых, пользуясь услужливо представленной ими трибуной, - это никак не согласуется с элементарным понятием гражданской чести советского человека. Невозможно представить себе что-либо подобное в среде советских литераторов. Мы уверены, что и среди советских ученых факты такого рода не могут быть терпимы и найдут ясную и недвусмысленную оценку" (конец цитаты).

Жебрак посылал множество писем в ЦК, прося остановить кампанию. Он указывал, что партаппарат одобрил их статью. Несмотря на это, суд чести над Жебраком состоялся 21–22 ноября 1947 г. и ЦК одобрил его удаление с поста президента АН БССР. Акад. Дубинин пытался защищать Жебрака, но безуспешно. На суде чести Жебраку был вынесен общественный выговор. Так, в результате критики в печати за публикацию своей статьи в журнале наука Жебрак был снят с поста президента АН БССР.

Жебрак в ответ направил письмо в ЦК Кузнецову, прося разрешить исправить ошибки и сохранить его отдел генетики в Тимирязевской академии. ЦК не разрешил публиковать в газетах сообщения о деле Жебрака.

Что касается Дубинина, то комиссия, созданная в Институте Цитологии, Гистологии и Эмбриологии признала, что статья была написана по решению партийных органов. Поэтому Дубинин не был предан суду чести. Его поддержали Орбели и С. Вавилов.

27 ноября 1947 г. после закрытого письма о деле Ключевой–Роскина (я писал об этом деле в своей книге Дело генетиков") Алиханян снова пишет письмо Жданову по поводу Лысенко. Показательной была дискуссия, проведенная «Литературной газетой», в которой с антилысенковской стороны участвовали И.И.Шмальгаузен, А.Н.Формозов, Д.А.Сабинин (118).

В декабре 1947 в Отделении биологических наук АН СССР было проведено обсуждение взглядов Лысенко и ученые почти единогласно выступили против. По итогам обсуждения к печати были подготовлены доклады.

В 1948 году баталия продолжилась – несколько советских биологов, включая В.П. Эфроимсона и А.А.Любищева обратились в ЦК (!!!) с письмом, где указывали на опасность для биологии взглядов Лысенко.

3–8 февраля 1948 г. на биологическом факультете МГУ состоялась Дарвиновская научная конференция, посвященная внутривидовой конкуренции. Было представлено 40 докладов, демонстрирующих наличие такой конкуренции. Многие выступающие доказывали, что взгляды Трофима Денисовича противоречат научным фактам... Все доклады были опубликованы в докладах АН СССР.

По отношению к Лысенко и его сторонникам была принята жесткая резолюция, фактически – донос, которая была направлена в партийные органы. В частности, работы Лысенко были представлены как ненаучные, а его самого обвинили в антидарвинизме и ламаркизме (83). Но ЦК не позволил все это опубликовать в центральной печати, как просил Шмальгаузен. Затем состоялась закрытое заседание бюро биологического отделения АН СССР, которое подтвердило существование внутривидовой конкуренции.

11 мая 1948 г. Лысенко пишет на имя министра сельского хозяйства СССР Бенедиктова заявление с решительной просьбой об отставке с поста Президента ВАСХНИЛ: «Для пользы сельскохозяйственной науки и практики прошу поставить вопрос об освобождении меня от должности Президента и дать мне возможность проводить научную работу. Этим самым я смог бы принести значительно больше пользы как нашей сельскохозяйственной практике, так и развитию биологической науки мичуринского направления в различных ее разделах, в том числе и для воспитания научных работников».

Надо сказать, что это крайне нерасчетливый шаг Трофима Денисовича: известно, что Сталин резко отрицательно относился ко всякого рода самодеятельным просьбам об отставке, исповедуя принцип «не ты себя на эту должность назначил, не тебе с нее себя снимать». Мужественный человек! Боролся открыто и на основе своих принципов, а не под ковром, как генетики. В середине мая Лысенко вызывали в Кремль, где он получил возможность лично рассказать вождю о причинах, приведших к прошению об отставке. Однако на этот раз Иосиф Виссарионович отступил от правила и внимательно выслушал Лысенко.

1.2. РЕШАЮЩИЙ УДАР ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ – ДОКЛАД Ю.ЖДАНОВА

«Формальные генетики» попытались применить «административный ресурс» – воздействовать на партийные органы через сына А.А. Жданова Юрия. 10 апреля 1948 года атаки формальных генетиков достигли апофеоза – в Москве в Политехническом музее с докладом на тему «Спорные вопросы дарвинизма» выступил начальник отдела науки УПиА ЦК Ю.Жданов, сын члена Политбюро А. Жданова. Ю. Жданов фактически посвятил свое выступление критике Лысенко. Дежурно похвалив Трофима Денисовича за яровизацию, Ю.Жданов

тут же обрушился с критикой на него, обвинив в задержке с внедрением гибридной тетраплоидной кукурузы, в непризнании гормонов, за попытки «подавить другие направления, опорочить ученых, работающих другими методами».

Лысенко приглашен на доклад не был (якобы потому, что беспартийный), ему пришлось слушать Ю.Жданова в кабинете того же здания через динамик (Грэхем [159] доказывает, что Лысенко присутствовал в соседней комнате, где и выслушал все выступление Ю. Жданова – С.М.). Партия устами докладчика выражала недоверие «мичуринской науке» и лично Президенту ВАСХНИЛ. В долгом споре научных школ партия вроде бы ставила точку. Заметки Сталина на полях доклада Ю. Жданова свидетельствовали о том, что он считал для заведующего отделом науки ЦК невозможным выразить частное мнение.

Лысенко не ответил на обвинения Ю. Жданова ни в печати, ни во время выступления того, хотя, видимо, мог это сделать. Вместо этого 17 июня 1948 г. он написал письмо Сталину, к которому он обратился за помощью и одновременно заявил, что не может более быть президентом ВАСХНИЛ. Он сообщил что, несмотря на жуткий прессинг со стороны его научных противников, он все же из последних сил держался на посту Президента ВАСХНИЛ, но «теперь же случилось то, в результате чего у меня действительно руки опустились» и просит предоставить ему возможность работать только на поприще «мичуринской науки», поскольку быть в постоянном конфликте с «антимичуринцами-неодарвинистами» невыносимо. Он просил снять с него обязанности президента ВАСХНИЛ. Текст письма Лысенко Сталину воспроизведен в статье В. Н. Соффера (106).

Заседание Политбюро, на котором обсуждалось «дело» Юрия Жданова, открылось 31 мая. С самого начала Сталин, не скрывая своего возмущения, заявил, что Жданов-младший поставил своей целью разгромить и уничтожить Лысенко, забыв, что тот сегодня является Мичуриным в сельском хозяйстве. Подводя итоги заседания, Сталин заявил, что надо примерно наказать виновных - но не детей, поскольку они еще молоды и неопытны, а отцов, указав мундштуком трубки на Жданова-старшего. Для подготовки соответствующего решения тогда же была сформирована комиссия Политбюро, в которой главная роль отводилась Маленкову.

Жданов был настолько могущественен и влиятелен, что Политбюро со Сталиным во главе не могло принять постановление о Лысенко, а точнее о том, чтобы Лысенко выступил с докладом, который должен был быть опубликован в печати. Постановление было принято только 15 июля, когда Жданова отправили лечиться в санаторий на Валдай. В принятом постановлении осуждалось выступление сына Жданова, Юрия (209).

К июню 1948 года позиции Лысенко стали слабыми как никогда. Как пишут Известия ЦК КПСС (39. С. 141), *"материалы готовящегося к оргбюро, не оставляли сомнения: Лысенко ожидал серьезный удар"*. Если учесть, что брат Лысенко в годы войны сдался гитлеровцам, а затем стал невозвращенцем и остался у союзников, то положение Лысенко резко осложнилось. И так, вроде бы имеется видимый перевес на стороне формальных генетиков. Тогда Лысенко обратился вместо ЦК, вместо партаппарата, возглавляемого Ждановым, в Совмин СССР, где гораздо большим влиянием пользовались Маленков и Берия (184. С. 113).

1.3. КАК ГОТОВИЛАСЬ СЕССИЯ ВАСХНИЛ?

Ещё 27 октября 1947 г. Лысенко направил объемистое (на почти 20 страницах машинописи) послание Сталину. Сталин, хотя и написал Лысенко в 1947, что, по его мнению, «вейсманизм-морганизм обречен», не предпринял пока никаких организационных шагов (89).

Сталин весьма позитивно отнесся к докладной записке Лысенко от 27 октября. Уже 31 октября Сталин пишет ответ: "Уважаемый Трофим Денисович! Вашу записку от 27.X.1947 г. получил. Большое Вам спасибо за записку он писал ему: "Очень хорошо, что Вы обратили, наконец, внимание на проблему ветвистой пшеницы. Несомненно, что если мы ставим себе задачу серьезного подъема урожайности пшеницы, то ветвистая пшеница представляет большой интерес, ибо она содержит в себе наибольшие возможности в этом направлении... Что касается теоретических установок в биологии, то я считаю, что мичуринская установка является единственно научной установкой. Вейсманисты и их последователи, отрицающие наследственность приобретенных свойств, не заслуживают того, чтобы долго распространяться о них. Будущее принадлежит Мичурину. С уважением. И. Сталин. 31.X.47 г." (13).

По словам Лысенко, Сталин принял его и долго с ним говорил. В разговоре Лысенко сообщил Сталину о скором появлении новой ветвистой пшеницы, которая будто бы совершит революцию в сельском хозяйстве (159). Хотя Сойфер утверждает, что Лысенко обманывал Сталина во время своей работы над ветвистой пшеницей (107, 109), но архивные документы, найденные Клеменцовым (184. С. 160), доказывают, что она правдиво сообщал о своих неудачах, отражая истинное положение дел.

Для проверки идей Лысенко 25 ноября 1947 г. Сталин разослал членам и кандидатам в члены Политбюро, секретарям ЦК, министру сельского хозяйства И.А. Бенедиктову, министру совхозов Н.А. Скворцову, а также директору Ботанического сада АН СССР академику Н.В. Цицину письмо следующего содержания: "Ввиду принципиальной важности и актуальности затронутых в нем вопросов рассылается членам и кандидатам в члены Политбюро настоящая записка академика Лысенко от 27.X.47 г. для ознакомления. В свое время поставленные в нем вопросы будут обсуждаться в Политбюро" (12, 13).

Сталин высоко ценил академика Цицина, считал его сторонником Лысенко и во второй половине 30-х годов поддерживал и того, и другого. В частности, они одновременно в начале 1939 г. стали действительными членами Академии наук СССР. 5 февраля 1948 г. Цицин ответил на письмо Сталина, где рассматривал вопросы, поставленные в докладной записке Т.Д. Лысенко. Он отметил, что размышления Лысенко о ветвистых формах пшеницы, о стерневых посевах зерновых и способах повышения урожайности каучуконосов привлекут внимание растениеводов. Однако Цицин подверг критике все теории и действия Лысенко, его притязания на абсолютную истину, требование ликвидировать инакомыслие в биологии и сельскохозяйственных науках. Одновременно Цицин предложил провести обсуждение теоретических вопросов на сессии ВАСХНИЛ (5).

После прочтения ответа Цицина и после выступления Юрия Жданова Сталин заявил: "Нельзя забывать, что Лысенко - это сегодня Мичурин в агротехнике... Лысенко имеет недостатки и ошибки как ученый и человек, его надо контролировать, но ставить своей задачей уничтожить Лысенко как ученого - это значит лить воду на мельницу жебраков" (5).

Сталин позже воспользовался предложением Цицина провести сессию. Она была проведена. Но!!! На августовской сессии ВАСХНИЛ, равно как и на расширенном заседании Президиума АН СССР 24-26 августа 1948 г., посвященном этому вопросу, Н.В. Цицин не присутствовал. В это время он находился в больнице с инфарктом – когда Цицин получил сообщение о назначенной на август 1948 года сессии ВАСХНИЛ для обсуждения доклада Лысенко "О положении в биологической науке", которое не оставляло сомнений в ее исходе, у Цицина случился инфаркт. Потом Цицин направил письмо президенту АН СССР С.И. Вавилову, в котором признавал допущенные ошибки и выражал полное согласие с решениями сессии ВАСХНИЛ (5).

1.4. ГОРЯЧИЙ ИЮЛЬ 1948 ГОДА

15 июля 1948 года Политбюро приняло постановление: "В связи с неправильным, не отражающим позиции ЦК ВКП(б) докладом Ю.А.Жданова по вопросам биологической науки, принять предложение министерства сельского хозяйства СССР, министерства совхозов СССР и академии сельскохозяйственных наук имени Ленина об обсуждении на июльской сессии академии сельскохозяйственных наук доклада акад. Т.Д.Лысенко на тему "О положении в советской биологической науке", имея в виду опубликование этого доклада в печати" (36).

Из постановления следует, что сессия была назначена как результат именно атаки на Лысенко с целью его защитить от административных методов давления, для борьбы с развивающимся монополизмом морганизма.

В ЦК было подготовлено сообщение «О положении в советской биологической науке», текст которого после многократных редактирований становился все жестче; в начале июля А.А.Жданов отправился в отпуск на Валдай. Маленков начал исполнять его обязанности секретаря ЦК. Ждановская вотчина, Управление пропаганды и агитации, сменила прежнего начальника Александрова на «хорошо поработавшего» Шепилова; само Управление съезжилось до размеров Отдела, а бывший Отдел науки, которым руководил Юрий Жданов, уменьшился до сектора. И все же Политбюро решило не издавать сообщение, а изложить его основные пункты в докладе Лысенко на будущей сессии ВАСХНИЛ.

Доклад Лысенко на августовскую сессию ВАСХНИЛ готовили Презент, Долгушин, Авакян, Столетов, Бабаджанян, Глушенко. Свой доклад Лысенко отдал его на проверку лично Сталину (этот экземпляр со сталинскими собственноручными правками Лысенко держал в своем кабинете и с особой гордостью показывал посетителям). Сталин выбросил из доклада целый раздел о порочности буржуазной науки, прошелся по самым резким местам (например, подчеркнул фразу «любая наука – классовая», дописав «Ха-ха-ха... А математика? А дарвинизм?»).

Итак, приведенные факты со всей очевидностью свидетельствуют, что первыми начали свою атаку формальные генетики мичуринцы защищались, но отвечали на выпад выпадом.

Кульминацией противостояния стала августовская 1948 г. сессия ВАСХНИЛ. А до этого ВАСХНИЛ пополнилась новыми членами, сторонниками Лысенко, утвержденными Совмином СССР...

1.5. ПОЧЕМУ НЕ СОСТОЯЛИСЬ ВЫБОРЫ В ВАСХНИЛ?

За год никак не решался вопрос, назначать или выбирать академиков ВАСХНИЛ (если назначать, то руководство академии будет наверняка пролысенковским, если выбирать – то наоборот). История дела такова. После войны в результате естественной убыли в ВАСХНИЛ осталось совсем мало академиком и членкором. Надо было увеличивать ее штат. 22 июня 1947 г. Совмин СССР принял решение о выборах 39 академиков и 60 членов–корреспондентов ВАСХНИЛ. Лысенко был против выборов. Поэтому выборы несколько раз назначались и переносились. Вначале выборы были назначены на октябрь 1947 г. Лысенко проявил мужество и не выполнил решение об организации выборов. Было решение министерства земледелия провести выборы в конце декабря 1947 г.

Лысенко требовал включить в официальный список, рекомендованный ЦК, как можно больше своих сторонников. Формальные генетики возражали. Из-за их позиции И. Презент был исключен из официального списка. Затем выборы были назначены на 10 февраля и опять не состоялись из-за позиции Лысенко. Поэтому перед Августовской сессией все же было решено провести довыборы в ВАСХНИЛ. Однако Лысенко, зная, что его судьба висит на волоске, написал в ЦК письмо, в котором заявил о своей несогласии проводить довыборы, академиков ВАСХНИЛ до тех пор,

пока СМ СССР не решит методологические и организационные вопросы построения сельскохозяйственной науки в СССР. И это беспартийный!!! Смелый человек смело шел против самого ЦК!

Формальные генетики хотели путем административно, через влияние партии, организованных выборов ослабить его и без того шаткие позиции. В уставе ВАСХНИЛ, который готовился при Вавилове, не было предусмотрено какие-то формы коллегиальности научного руководства академии, а также выборность тайным голосованием академиков, членкоров и президиума. Устав ВАСХНИЛ не предусматривал обязательность выборов ни академиков, ни членкоров, ни президента. Например, в 1935 г. Лысенко был назначен академиком ВАСХНИЛ в 1938 г. он был назначен президентом этой же академии. Это была отраслевая академия, главной целью которой была помощь сельскому хозяйству, а не фундаментальные исследования.

28 июня 1948 г. Сталин подписал постановление СМ СССР и назначил 35 новых человек академиками ВАСХНИЛ. Большое число сторонников Лысенко было назначено академиками и членами-корреспондентами ВАСХНИЛ. Будто бы без всякого обсуждения. Но как доказывает Клеменцов (184), на самом деле, было очень длительное обсуждение в президиумах и в верхах. Но академия напрямую подчинялась министерству сельского хозяйства и по уставу академики и ее президент назначались. Президент академии также имел право давать рекомендации по назначению академиков. Сталин, назначив в 1948 г. академиков ВАСХНИЛ, не нарушил Устав. И причиной всей этой волокиты и последующего назначения была позиция беспартийного Лысенко. А ведь Сталин, как утверждают демократы, мог одним пальцем решить любой вопрос.

1.6. ДИСПОЗИЦИИ СТОРОН ПЕРЕД РЕШАЮЩЕЙ СХВАТКОЙ

Доминировал ли Лысенко в биологии СССР? Нет и ещё раз нет. Об этом свидетельствует множество фактов. В то время общее число генетиков вряд ли составляло более сотни, сторонников Лысенко было ещё меньше (184. С. 255). Мичуринские генетики не обладали монополизмом (89). Например, после войны Сталинских премий были удостоены явные «антилысенковцы» Немчинов и Эдельштейн за труды, идущие вразрез с «мичуринской биологией» (Немчинов за работу «Сельскохозяйственная статистика», против которой выступал Трофим Денисович, а Эдельштейн за учебник

«Овощеводство» с теорией гена и законами Менделя). Придерживающийся взглядов формальной генетики В.Я. Александров в 1943 г. получил вместе с цитологом Насоновым Сталинскую премию за теорию паранекроза.

Летом 1945 г. Лысенко получил звание Героя Соцтруда. Однако в 1946 г. сельскохозяйственный отдел ЦК, обычно поддерживавший Лысенко, был ликвидирован. Поддерживавшие Лысенко министерство земледелия, министерство животноводства и министерство промышленных культур поддерживали Лысенко все меньше и меньше. Они хотели реорганизовать ВАСХНИЛ так, чтобы усилить их административный контроль над академией. Лысенко же был против.

ВАСХНИЛ контролировал не более 10% сельскохозяйственных научно-исследовательских институтов (184). АН СССР почти полностью контролировался формальными генетиками, МГУ, ЛГУ, большинство деканов биофаков (как показали "чистки" формальных генетиков в вузах после августовской сессии ВАСХНИЛ). Только в ВАСХНИЛ существовал маленький островок мичуринской генетики, да и то там был "раздрай". Многие академики ВАСХНИК, типа Цицина, не ходили даже на заседания, хотя академические деньги получали исправно. Оппозиция Лысенко внутри ВАСХНИЛ росла и письма потоком шли в ЦК. Был ещё институт генетики АН СССР.

Группа формальных генетиков работала даже в Институте генетике АН СССР, руководимым Лысенко, и никто ей в этом не препятствовал – пишет Клеменцов (184, С. 105). Другая группа – отдел генетики успешно работал в институте цитологии, гистологии и эмбриологии, возглавляемым гистологом Г. Хрушовым. Эта группа возглавлялась учеником Кольцова Дубининым. Дубинин возглавлял отдел генетики в институте Цитологии, гистологии и эмбриологии, где директором института был Г. Хрущов. Немало генетиков работало в новых научно-исследовательских институтах, подчиненных Академии медицинских наук. Много генетиков было в институте эволюционной морфологии, который возглавлялся Шмальгаузенем. Генетики доминировали в Московском и Ленинградском госуниверситетах, в Зоологическом институте и многих, многих других

Секретарем партийного комитета в Московском госуниверситете был сторонник формальной генетики Алиханян, который делал все возможное, как пишет Клеменцов (184), чтобы проталкивать везде

формальных генетиков. 35 деканов, уволенные в 1948 году, были формальными генетиками. Если учесть, что деканами не обязательно становились генетики, а также экономисты, агрономы, ветеринары..., то оказывается, что формальные генетики почти полностью контролировали биологическую науку в вузах страны. В учебниках была одна формальная генетика, там не было описаний экспериментов Мичурина.

Биологическое отделение высшей аттестационной комиссии (ВАК) возглавлялось противниками Лысенко, что создавало трудности для защиты диссертаций его сторонниками. Лысенко даже жаловался по этому поводу в ЦК. Вот другой типичный пример, приводимый Клеменцовым, – в отчете отдела Сельскохозяйственного института среди 202 научных сотрудников 59 были формальными генетиками, 32 сторонниками Лысенко 111 неопределившиеся и нейтральные. Отдел кадров ЦК, исходя из отчетов, посланных вузами, сделал вывод, что 29 деканов были сторонниками формальных генетиков. Из 178 заведующих кафедрами в биофаках только 24% были сторонниками Лысенко, а 54% были сторонниками формальной генетики (184. С. 232). Вот тебе бабушка и монополия Лысенко.

1.7. НЕКОТОРЫЕ ПОДРОБНОСТИ СЕССИИ ВАСХНИЛ

Более того, именно деятельность оппонентов Лысенко поставила вопрос о внутрипартийных взаимоотношениях во всей своей красе. Одно дело, когда апеллируют к партийным или правительственным органам, а другое – к конкретным лицам, занимающим должность в партийной иерархии. Это уже называется политической коррупцией. То есть – сессия ВАСХНИЛ была научной дискуссией только с одной, судя по всему – наименее значительной стороны и, скорее всего, имела научное значение только для Лысенко, да и то вначале. А, по большому счёту, ... и близко не соответствовала научной дискуссии. Да и в ходе дискуссии оппоненты Лысенко постоянно провоцировали его на выход за рамки научной дискуссии... Более того, здесь я даже не буду разбирать извечный конёк тогдашних формальных генетиков – евгенику, что в глазах руководства страны однозначно делало их ближайшими сторонниками «святого дела» национал-социализма.

Прочитую снова Назаренко (83): *"В знаменитой сессии ВАСХНИЛ есть еще одно «второе дно». Дело в том, что параллельно с нарастанием кампании против Лысенко в научных кругах СССР развернулась активная кампания против Лысенко за рубежом. По*

образцу подобной кампании 30-х годов, только на порядок мощнее и серьезнее. Появилась целая серия публикаций в зарубежных научных журналах, несущих не только научную критику, но и политическую подоплеку. При чем советские генетики не только активно в этой кампании (неявно) участвовали, но передавали своим зарубежным коллегам материалы, проводили с ними встречи во время своих зарубежных поездках и беседы. И вот эта кампания (т. н. «второй фронт») очень неплохо укладывается как в экономический шпионаж, так и в политическую антисоветскую акцию".

Из литературы следует несколько совершенно неверных трактовок относительно того, зачем была организована сессия ВАСХНИЛ. Казалось бы, сессия ВАСХНИЛ была созвана для разгрома генетиков. Но познакомившись со стенографическим отчетом сессии, я пришел к выводу, что это не так. Напротив, мичуринцы готовились к обороне. Вот, например, академик С. Ф. Демидов на сессии августовской ВАСХНИЛ отмечал, что "масштабы внедрения в производство предложений академика Лысенко весьма значительны и перечислял следующие его работы:

1. Яровизация зерновых культур, позволяющая продвинуть ценные сорта яровой пшеницы в более северные районы и обеспечивающая значительную прибавку урожая... В 1940 г. Посевы яровизированными семенами были произведены на площади 13 млн. га. ...
2. Летние посадки картофеля, обеспечивающие прекращение вырождения посадочного материала в южных районах. Площади их достигают сотен тысяч гектаров...
3. ... под руководством ак. Лысенко выведен сорт озимой пшеницы Одесская 3, он превышает по урожайности стандартные сорта на 3-4 ц с гектара, является морозостойким и одновременно засухоустойчивым. Выведен сорт ярового ячменя Одесский 9. Сорт хлопчатника Одесский 1 является по существу основным сортом новых районов хлопководства. Академик Лысенко сыграл большую роль в разработке научных основ семеноводства в стране.
4. Мероприятия по укреплению собственной сырьевой базы для производства натурального каучука...

5. Широкое производственное освоение мероприятий по повышению урожайности проса... обеспечило получение урожайности проса свыше 15 ц с гектара.
6. Чеканка хлопчатника, применяющаяся теперь на площади 85-90% всех посевов хлопчатника и обеспечивающая ... увеличение доморозного сбора лучших сортов хлопчатника на 10-20%.
7. Академиком Лысенко в годы Великой Отечественной войны внесены предложения по обеспечению повышения всхожести семян зерновых культур в восточных районах СССР. Внедрение этих предложений позволило колхозам и совхозам Сибири значительно увеличить собственные ресурсы семян и повысить урожайность.
8. Представителями мичуринского направления в биологической науке разработан и практически широко распространён такой эффективный приём селекционной работы, как внутрисортные и межсортные скрещивания, методы браковки в селекционном процессе и сознательного подбора родительских пар.
9. В соответствии с решениями февральского Пленума ЦК ВКП(б) в степных районах юга в настоящее время широко внедряются летние посевы люцерны в чистом пару, что быстро обеспечивает значительное увеличение урожаев семян этой культуры, столь необходимых для освоения правильных травопольных севооборотов.
10. В годы войны академиком Т. Д. Лысенко были разработаны и широко внедрены в практику колхозов и совхозов лучшие сроки сева и уборки зерновых культур в Сибири, а также такие важные мероприятия, как мероприятия по борьбе со свекловичным долгоносиком; использование верхушек клубней картофеля в качестве посадочного материала, что значительно увеличило семенные ресурсы этой культуры; биологический метод борьбы с вредителями и др.

Академик Т. Д. Лысенко успешно разрабатывает вопрос о внедрении в земледелие СССР ветвистой пшеницы, а также вопросы о разведении лесов в степных районах. Одной из основных особенностей академика Лысенко является его повседневная связь с колхозами и совхозами, привлечение к научным исследованиям большого коллектива передовиков сельского хозяйства и быстрое

внедрение научных достижений в сельскохозяйственное производство".

Как видим, сам по себе этот текст, где подобраны достижения Лысенко, а не компромат на оппонентов, свидетельствует о том, что акад. Демидов готовился защищать Лысенко, а не атаковать его оппонентов. Лысенко тоже не громил морганистов – он защищался, а потом перешел в контратаку. Ну а далее случилось, как всегда. Хотели как лучше, а получилось, как всегда. Давайте подумаем вместе. Если Лысенко был продолжателем Мичурина, сделал множество открытий и был, как говорится, в фаворе, то зачем ему было громить оппонентов? Может, из-за того, что оппоненты мешали его научной работе?

Как пишет в своей книге Поллок (209), 27 июля 1948 г. Сталин написал обширные замечания к докладу Лысенко. Он был недоволен тем, что Лысенко подчеркнул классовый характер науки. На полях по этому поводу Сталина написал: "Ха-ха-ха. а как насчет математики и дарвинизма?" В тексте доклада Лысенко 9 раз Сталин зачеркнул слово буржуазный по отношению к науке и заменил его словами "идеалистический" или "реакционный".

На сессии ВАСХНИЛ присутствовало 700 участников. Открыло сессию выступление Лысенко. Председателем на первом заседании заместитель министра сельского хозяйства СССР П.П.Лобанов, только что назначенный академиком ВАСХНИЛ. Интересно отношение ЦК к сессии. А.А. Жданов присутствовал на научной сессии, посвященной философии. На сессии же ВАСХНИЛ никого из ЦК не было. Философы собирались в здании ЦК, а васхнилловцы – в доме ученых. Представители министерства сельского хозяйства на сессии были, а вот представители министерства высшего образования и АН СССР не удосужились. Не было ни одного намека на то, какую позицию занимали ЦК и Сталин. Лишь в конце сессии Лысенко заявил, что ЦК одобрил его доклад.

1 августа участники сессии посетили опытную станцию Лысенко на Ленинских горах чтобы посмотреть его достижения (КОММЕНТАРИЙ: значит, было что смотреть – С.М.). 2 августа сессия возобновила свои заседания. 4 августа Правда начала печатать выступления на сессии и продолжала делать это целую неделю. 56 человека выступили за Лысенко и 9 – возражали ему, причем при этом они часто яростно спорили друг с другом. Больше всего критиковали Лысенко Немчинов и Завадовский. Жебрак призвал улучшить

качество науки в СССР, улучшение науки для целей науки. Но эта идея не была поддержана.

Ректор Тимирязевский сельхозакадемии Немчинов подчеркнул огромную значимость открытия хромосом и хромосомной теории. Немчинов защищал не только существование хромосом, но и право Жебрака работать в Тимирязевской академии. По данным архивных материалов, ему аплодировала половина зала. Завадовский заявил, что можно критиковать Лысенко и не быть формальным генетиком. Он выступил против монополии Лысенко. Завадовский сообщил, что он пошел в ЦК и спросил, может ли он выступить. В ЦК ему сообщили, что они ни за ни против. И.А.Рапопорт выступил в защиту генетики, как науки, и был потом исключен из рядов партии. Но было бы интересно почитать протокол заседания парткома, на котором решался вопрос о его исключении.

В свою очередь Лысенко обвинил формальных генетиков в монополизации биологических исследований, научных публикаций и обучения биологии. Формальные генетики отказывались от дискуссии, по его мнению, и мешали применению мичуринской теории. Лысенко обвинил Дубинина в антипатриотичности, поскольку тот опубликовал антипатриотичную статью в журнале "Наука" (Science), и вместо помощи разрушенному сельскому хозяйству всю войну работал с плодовыми мушками. Б. Завадовский был обвинен в том, что в русский язык внедряется английский язык. Формальные генетики были обвинены в раболепии перед Западом.

Выступающие мичуринцы на сессии ВАСХНИЛ говорили, что нельзя отделять науку от мозолистых рук. Напомню, что ВАСХНИЛ была создана в 1929 г. на Базе института Вавилова. В 1935 г. ЦНК СССР утвердил состав действительных членов академии. Вавилов был назначен и Лысенко был назначен. К 1947 г. академиков ВАСХНИЛ осталось 21. В 1947 г. в СССР было 300 профессоров и докторов, работающих в разных отраслях сельскохозяйственной науки (39. С. 138). В 1947 г. многие институты ВАСХНИЛ возглавлялись малоизвестными в науке работниками, не имеющими ученой степени и звания. Ну не хотели академики москвичи ехать на периферию. Вице-президент ВАСНИЛ Н.В. Цицин по мотивам принципиальным и организационных разногласий с Лысенко в академии не работал и даже за последнее время не посещал ее заседаний (но видимо деньги как академик получал исправно – С.М.) (39. С. 139.)

Как видим, обстановка на сессии была вполне рабочая и критическая. Лысенко умело организовал сессию. Значит, он был неплохой организатор.

1.8. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ГОНЕНИЯ ИЛИ "ГОНЕНИЯ"?

В заключительном слове под аплодисменты Лысенко сообщил собравшимся, что его доклад одобрен в ЦК. Все. Точка. Это значило, что учение «мичуринцев» стало всесильным, потому что признано партией верным. Это значило, что отныне любая критика «мичуринского направления в биологии» будет признаваться идеологической диверсией. Это значило, что слова «генетика» и тем более «вейсманизм-морганизм» становятся опасными.

Сессия ВАСХНИЛ "оказалась для Лысенко триумфальной: "его – цитирую (89) – противники были разбиты наголову. Лишь двое академиков – Немчинов и Рапопорт - оказались верны своим убеждениям до конца, а остальные, высказывавшиеся по ходу сессии хоть и с оговорками, но все же против «мичуринцев», вроде Алиханяна, Жуковского и Полякова, тут же публично раскаялись и сказали, что «они больше так не будут». В эти же дни «Правда», которая уделяла ежедневно две-три полосы материалам сессии, опубликовала покаянное письмо Юрия Жданова, который также признался, что «недооценил, не сообразил, не проанализировал, не подошел к вопросу исторически» и т.д., завершив классической фразой «Считаю своим долгом заверить Вас, товарищ Сталин, и в Вашем лице ЦК ВКП(б), что я был и остаюсь страстным мичуринцем. Ошибки мои проистекают из того, что я недостаточно разобрался в истории вопроса, неправильно построил фронт борьбы за мичуринское учение. Все это из-за неопытности и незрелости. Делом исправлю ошибки». Чуть позже в той же «Правде» раскаялись Жебрак и Завадовский.

В газете "Правда" Жебрак опубликовал письмо-оправдание: "До тех пор, пока нашей партией признавались оба направления в советской генетике, я настойчиво отстаивал свои взгляды, которые по частным вопросам расходились с взглядами академика Лысенко. Но теперь, после того, как мне стало ясно, что основные положения мичуринского направления в советской генетике одобрены ЦК ВКП(б), то я, как член партии, не считаю для себя возможным оставаться на тех позициях, которые признаны ошибочными Центральным Комитетом нашей партии" (3).

Из выступавших на сессии противников Лысенко не раскаялись лишь И.А.Рапопорт и В.С.Немчинов. Более того, Рапопорт, который вступил в партию на фронте, вышел из рядов ВКП(б), что по тем временам было поступком, требовавшим неслыханного мужества. Но!!! Хотя Рапопорт и Немчинов были уволены с занимаемых ими должностей, ни одного, ни другого карательные органы их не тронули (118). А ведь за такой наглый и показательный выход из партии Рапопорта должны бы были репрессировать. Даже в годы перестройки за выход из партии выгоняли из деканов... На своей шкуре испытал...

Были ли результаты «великой биологической битвы» несправедливыми? *"Если отрешиться – цитирую (89) – от естественного сочувствия к проигравшим, то надо признать, что вряд ли: нечего было дергать тигра за усы. Противники Лысенко тянулись к оружию, которым в итоге они сами же и оказались если не уничтоженными, то надолго парализованными. ВКП(б) была настолько «страшной силой», что куда там пресловутой «красоте» Достоевского! Постановления ЦК в прямом смысле слова двигали горы, прокладывали каналы, создавали на пустом месте города и поворачивали реки вспять. Решения партии были более непреложными, чем законы физики и математики. Нужно было четырежды подумать, прежде чем запускать этот асфальтовый каток, надеясь вскочить за руль первым и раскатать оппонента в мокрый блин. Не получилось. И тут приходится удивляться уже тому, что проигравшие просто лишились занимаемых должностей, а не были стерты в лагерную пыль. (Посажен был в 1949 лишь Эфроимсон, да и то, похоже, не за генетику, а как антисоциальный элемент.)"*

"Как ни крути, а ученых берегли и понимали, что «умные головы» в одночасье не вырастают, каким методом – лысенковским или антилысенковским - их ни выращивай. Были ли в этом виноваты советская власть и социалистический строй? Опять-таки, вряд ли. Социализм при всех своих недостатках являлся единственно возможным способом для третьеразрядной страны выйти в «весовую категорию» лидеров. И при капитализме большинство тогдашних генетиков (таких, как Жебрак – член ВКП(б) с 1918 года, участник Гражданской войны) просто не стали или не смогли бы быть учеными в заштатном государстве. Сегодня, съездив в Тимирязевку, можно воочию убедиться, что значит настоящий «разгром сельскохозяйственной науки». Она просто даром никому не нужна в бедной стране. И никаких тебе научных дискуссий (89)".

Было бы странно, если бы последователи Лысенко в ответ на неспровоцированную агрессию на своего лидера после своей победы на сессии ВАХНИЛ не захватили в биологической науке ключевые позиции. Это все равно, как настаивать, чтобы Сталин или Александр 1 в 1945 и в 1812 г., соответственно, остановились на границе СССР/России. А дальше началась рутинная, в общем-то, работа по закреплению результатов победы, которая требовала от исполнителей разве что аккуратности и усидчивости... И тут чиновникам было не до выяснения того, что, на самом деле, партия никаких карт-бланшей Лысенко не давала.

Под председательством Маленкова прошло заседание Оргбюро ЦК (Сталин на нем не присутствовал), на котором в повестке дня значилось казенным языком «О мероприятиях по перестройке работы научных учреждений, кафедр, издательств и журналов в области биологии и укреплении этих участков квалифицированными кадрами мичуринцев». Что решил ЦК, Оргбюро и секретариат, а не Сталин? 1. Организовать кампанию по пропаганде мичуринизма. 2. Министра образования Кафтанова обязали представить предложения по вузам, министра сельского хозяйства Бенедиктова – по НИИ, от директоров ОГИЗ и Сельхозгиза – по своим хозяйствам.

После сессии ВАСХНИЛ состоялось расширенное заседание Президиума Академии наук СССР 24—26 августа 1948 г. по вопросу о состоянии и задачах биологической науки в институтах и учреждениях Академии наук СССР (90). Президиум АН СССР поддержал решение сессии ВАСХНИЛ. Следовательно, академики СССР поддержали Лысенко. Тем не менее, были уволены с работы и сменили место работы 36 академиков.

Поповский называет фантастическую цифру в 3 тысячи уволенных ученых по стране, но если не бредить, то нужно сказать, что десятки ученых были уволены, а сотни – вынужденно перешли на другие должности (когда преподаватель становится завлабом, например, не очень-то оценишь, понижение это или не понижение). Именно это время массовых кадровых перестановок, публичных покаяний на научных советах и партсобраниях, торжественных выпусков «на волю» линий дрозофил назовут впоследствии «лысенковщиной».

Самые серьезные санкции будут применены к руководителям: ректорам, деканам, зав. кафедрами, ведущим преподавателям, уличенным в недостаточно критичном отношении к идеям «вейсманистов-морганистов» (89).

По свидетельству Поллока (209), 9 августа 1948 г. были уволены Немчинов (хотя он был экономистом) с поста ректора Тимирязевской академии, Шмальгаузен с поста заведующего кафедрой Дарвинизма в МГУ, Юдинцев с поста декана биологического факультета МГУ, Жебрак с поста завкафедрой генетики Тимирязевской академии, Лобачев с поста декана биофака ЛГУ (209. С. 69). В середине августа Кафтанов сообщил, что Минвуз заменил 35 формальных генетиков на постах деканов, их заменили мичуринцами (209. С. 70).

Как пишет Ж.А.Медведев: «Министр высшего образования СССР Кафтанов только за два дня (23 и 24 августа 1948 года) издал несколько подробных приказов, напечатанных в форме брошюр и разосланных во все высшие учебные заведения страны. Например, 23 августа 1948 г. С.В. Кафтанов издал приказ №1208 «О состоянии преподавания биологических дисциплин в университетах и о мерах по укреплению биологических факультетов квалифицированными кадрами биолого-мичуринцев». Согласно этого приказа, в вузах создавались комиссии, которые должны были пересмотреть учебные программы по всем учебным дисциплинам, изменить тематику кандидатских работ аспирантов и т.д. Возглавляли эти комиссии особо доверенные лица.

Приказ министра №1208, касавшийся университетов, гласил в пункте 2: «Освободить от работы в Московском университете как проводивших активную борьбу с мичуринским учением зав.кафедрой дарвинизма акад.И.И.Шмальгаузена, зав.кафедрой динамики проф.М.М.Завадовского, зав.кафедрой физиологии растений проф.Д.А.Сабина, декана факультета С.Д.Юдинцева, доцентов С.Алиханьяна, А.Зеликмана, Б.И.Бермана, М.И.Шапиро. Освободить от работы в Ленинградском университете проректора Ю.И.Полянского, декана биофака М.К.Лобашева, проф.Светлова, доцента Д.А.Новикова, ...». Далее шли списки увольняемых по Харьковскому, Горьковскому, Воронежскому, Киевскому, Саратовскому и Тбилисскому университетам.

Но это было лишь начало. В тот же день тот же министр издал такой же приказ №1210 по зоотехническим и зооветеринарным

институтам с предписанием об увольнении проф.П.Ф.Рокицкого, В.И.Васина и многих других учёных. В тот же день был издан большой приказ Кафтanova по сельскохозяйственным вузам, согласно которому только из Тимирязевской сельскохозяйственной академии увольнялись проф. В.А.Голубов, проф.А.Р.Жебрак, проф.Парамонов, доцент В.И.Хохлов, проф.Е.А.Борисенко, акад.П.Н.Константинов и другие. А далее следовали списки по Харьковскому, Омскому, Саратовскому и другим сельхозинститутам. Прошёл только один день, и по всем вузам разослали приказ министра высшего образования (номер 1216/525) и заместителя министра здравоохранения по медицинским институтам. Согласно этому приказу на мичуринскую основу ставились такие науки, как анатомия, гистология, патофизиология, микробиология, нервные болезни, судебная медицина и психиатрия». Лысенко ничего не запрещал. Пока еще не обнаружены документы, где бы Лысенко требовал лишить степеней, званий и должностей.

Согласно другого приказа С. В. Кафтanova, во многих вузах произошла смена ректоров. Так был снят с поста ректора Тимирязевской сельхозакадемии крупнейший ученый в области экономики и статистики сельского хозяйства, академик В.С. Немчинов. Ректором старейшего в Сибири Томского государственного университета вместо и.о. ректора Пегеля В.А. был назначен доктор сельскохозяйственных наук Макаров В.Т. Во многих вузах были назначены новые деканы биологических факультетов и заведующие кафедрами. Ряд ведущих генетических лабораторий, занимавшихся в основном плодовой мушкой, были закрыты (6).

Сразу после августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 года были составлены списки, по которым множество сторонников формальной генетики были уволены из вузов и академических институтов. Эти сторонники вызывались на собрания партийных организаций вузов, НИИ и сельхозстанций и им предлагалось отказаться от своих убеждений в области генетики. Те, кто отказывался отречься, увольнялись со своих позиций, те же кто отрекался, должны были сменить тематику научной работы.

Морганисты и сочувствующие им были уволены не только из университетов, но и из других вузов страны. Ряд ученых были отправлены в ссылки. Из вузов по приказу министра высшего образования было уволено 127 преподавателей, в том числе 66 профессоров. В частности, из Московского Университета были

уволены академик И. И. Шмальгаузен, физиолог растений Д. И. Сабинин (покончил с собой), генетики Н. И. Шапиро, С. И. Алиханян, Р. Б. Хесин, из Ленинградского университета — проф. М. Е. Лобашев, П. Г. Светлов, Ю. И. Полянский, физиолог Э. Ш. Айрапетьянц, из Горьковского университета — С. С. Четвериков, из Киевского — С. М. Гершензон. В числе уволенных только из Ленинградского университета оказались не только генетик М.Е.Лобашев (в то время декан биологического факультета), бывший заведующий кафедрой генетики (1938–1940), но и проф. Ю.И.Полянский (в то время и.о. ректора университета) и эмбриолог проф. П.Г.Светлов, заведующий кафедрой генетики (1944–1948). То же самое было по всей стране, например, в Ивановском мединституте было запрещено преподавать биологию проф. Н.В. Хелевину.

Решение об административном запрете преподавать принимали обкомы, крайкомы и республиканские ЦК КПСС. Курировали же смену власти в генетике обычно секретари парткомов, Например, по приказу №144 от 9 сентября 1948 г. по Томскому государственному университету эту комиссию возглавил доцент Лаптев И.П., бывший в то время секретарем парторганизации университета.

Число подвергшихся административным гонениям колеблется в пределах 300 человек. Морганисты, которые были уволены с работы, были вынуждены заняться иными исследованиями, – и принудили их к этому не чекисты непосредственно, а свое же научное начальство. Хотя репрессий со смертельным исходом почти не было. Правда, некоторые ученые, такие как проф. Д.А. Сабинин из МГУ, совершили самоубийство (37).

А вот ещё один документ: "Выписка из приказа №506 по Московскому ордена Ленина государственному университету им. М.В. Ломоносова от 26 августа 1948 г. С целью освобождения биологического факультета от лиц, в своей научной и педагогической работе стоящих на антинаучных позициях менделизма-морганизма, уволить от работы в Московском государственном университете: ассистента Хесина-Лурье Романа Бениаминовича (кафедра генетики). Ректор МГУ".

После сессии ВАСХНИЛ, в 1948 г. в знак протеста против гонений из Академии наук СССР вышло очень много иностранных членов,

например, президент Британской академии наук физиолог Дейл, лауреат Нобелевской премии Мёллер и некоторые другие.

1.9. ГОРЯТ ЛИ РУКОПИСИ?

Да! По приказу министра из библиотек изымался ряд учебников и учебных пособий по генетике и селекции. Например, "Курс Дарвинизма" Парамонова был запрещен. Досадно, но, как заметил Леонов (53), *"в большинстве этих учебников содержалось достаточно подробное и основательное изложение основных методов биометрии, поскольку для анализа законов генетики авторы учебников использовали методы биометрии. Таким образом, изъятие этих учебников генетики из библиотек фактически означало и изъятие учебников по биометрии... В результате из программы преподавания биологии в университетах были совершенно изгнаны высшая математика и вариационная статистика. Книги по дисперсионному анализу - важнейшему орудью полевых исследований и возникшему как раз на биологической почве - издавались только в применении к технике, тщательно изымались из библиотек все книги с изложением морганизма."*

Но этим перегибы не кончились. Генетика была представлена как сугубо реакционное учение, наподобие мракобесия. Из журналов вырывали страницы, где были статьи генетиков, в статьях вымарывали слова "ген", "генетика", "хромосома". Я лично имел диафильм, где цветисто расписывались достижения Лысенко и доказывалось мракобесие генетики.

Однако предложение министра Кафтанова изъять из публичных библиотек ряд учебников по биологии было поддержано Агитпропом, но отвергнуто секретариатом ЦК (94). Так что, если в каком-то ВУЗе или институте что-то изъяли из библиотеки – это было инициативой местных товарищей, желающих быть «святее Папы Римского». Вот такой вот «погром», восклицает Н. Назаренко (83).

1.10. ПОЛЬЗА ОТ ГОНЕНИЙ

Причем, хотя сам академик Трофим Лысенко вовсе не был антисемитом, но евреи, действительно, составляли большую группу среди его противников, "вейсманистов-морганистов", в частности и в медицине. Минвуз уволил в основном евреев, их процент очень

велик в биологической науке. Не зря административные гонения против морганистов–генетиков еврейские авторы назвали «еврейским погромом» в советской биологии. На самом деле подавляющее большинство ученых особо никто и не трогал. Многие сразу же публично покаяться, сохранив за собой теплые и кормные места (и в этой связи вызывает уважение позиция немногих, кто остался на прежних позициях, например, И.А. Рапопорт). Кстати, спустя несколько лет эти «покаявшиеся» напрочь «забыли» об этом, и опять стали «честными» учеными и даже «пострадавшими борцами» с «культом личности» и «жертвами репрессий» (83).

Приведу примеры "гонений" на формальных генетиков. И.И.Шмальгаузен был уволен с большей частью административного поста заведующего кафедрой Дарвинизма в Московском государственном университете и переведен на должность старшего научного сотрудника эмбриологической лаборатории в институте Зоологии АН СССР. Тем самым советская наука возвратила в свои ряды хорошего ученого Шмальгаузена вместо не знаю какого администратора Шмальгаузена. А, например, А.Р. Жебрак, который готовил для себя место академика АН СССР и директора вновь создаваемого института Генетики, был освобожден от должности заведующего кафедрой генетики в сельскохозяйственной академии им. Тимирязева и переведен на должность профессора ботаники в Московский институт лесной индустрии (184. С.305–306). И тут мы тоже имеем возвращение в науку еще одного, может быть, неплохого ученого.

Таким образом, августовская 1948 г. сессия ВАСХНИЛ вернула советской биологии нескольких хороших ученых. Ведь не секрет, что администраторы от науки быстро теряют навыки научного исследования, особенно это было выражено в СССР. Мне, например, вообще не понятно, как можно руководить двумя научно–исследовательскими институтами. Такими стахановцами в советской науке были академики Л. Орбели и Н. Вавилов. Так что пользы от так называемых гонений было немало.

Тимофеев-Ресовский же прекрасно продолжал свои эксперименты в "шарашке" у Берия. Некоторые генетики были направлены на практику, изучать птиц и особей тутового шелкопряда. Почему–то демократы наиболее часто в качестве примера "гонений" указывают на судьбу будущего академика и Героя социалистического труда Н. Дубинина. После ликвидации лаборатории цитогенетики в "кольцовском институте", В 1949-1955 гг. оставшийся без работы

Дубинин устроился на работу старшим научным сотрудником в Институт леса АН СССР (Москва) в составе Комплексной научной экспедиции по вопросам полезащитного лесоразведения и затем Института леса АН СССР (Москва). Его назначили начальником зоологического отряда по созданию государственной защитной полосы «гора Вишневая – Каспийское море». Он уехал на Урал (1949-1955). С присущим ему упорством он осваивал новую для него науку – орнитологию. В 1953 и 1956 годах вышли две его фундаментальные сводки по орнитофауне Урала (одна из них в соавторстве с Т.А.Торопановой). Думаю, что его возвращение в ту часть науки, где делаются наблюдения и эксперименты, и из той, где просиживаются штаны на научных заседаниях, сыграло положительную роль в его научной карьере.

Хотя, может, действительно, это СТРАШНАЯ трагедия, когда человека выдергивают из теплой и уютной московской лаборатории, где он занимался суперважными исследованиями в области, например, эмбриональных повреждений у плодовых мушек при помощи генетических методов, которые имеют ОГРОМНОЕ народнохозяйственное значение для улучшения питания голодающего населения, особенно в послевоенные годы, и принесут значительный экономический эффект, и заставляют его переквалифицироваться, например, в орнитолога? Ну, да ладно не буду ёрничать.

Непонятно, как пишет некто Никитин (84), только одно. *"Как это после 'разгрома генетики' именно молекулярное направление в целом успешно продолжило свое развитие, несмотря на краткосрочные политические коллизии. Было создано много новых институтов. В 70-х 80-х годах Институт биоорганической химии им. Шемякина был одним из самых богатых в АН СССР. Всем сомневающимся рекомендую съездить на улицу Волгина в Москве и взглянуть на здание этого института. А вот т.н. "мичуринская генетика", т.е. работа селекционеров, бывших вроде бы "под Лысенко", была, в самом деле, полностью разгромлена. Непонятный "погром генетики" получился".*

До сих пор продолжают стенания по поводу того, что слова «ген», «генетика», «хромосома»...» чуть ли не запрещены были. Однако, как подметил Н. Назаренко (83), видимо, *"очень смелым был ученым Трофим Денисович, что позволял в своих публикациях после 1948 года использовать эти слова, а также возглавлять Институт генетики. Боле того эти слова были им записаны в*

энциклопедиях!" Видимо, лысенкофобы прекрасно понимают, что никто генетику не запрещал, а просто из учебных программ выбросили теории «вейсманистов-морганистов» и добавили их критику с позиций «мичуринской» генетики.

После сессии сторонник формальных генетиков, зав. биологическим отделом ВАК Жуковский был уволен. Заведующим биологическим отделом ВАКа стал сторонник Лысенко Д. Долгушин. После августовской сессии ВАСХНИЛ ВАК СССР принял решения контролировать также и кандидатские диссертации, а не только докторские, как было раньше. Кроме того были пересмотрены некоторые дела, связанные с защитами формальных генетиков, и некоторым генетикам было отказано в присуждении степени.

1 сентября 1948 г. сельскохозяйственные вузы и техникумы были переданы в Министерство сельского хозяйства. В марте 1949 г. решением ЦК КПСС был учрежден Ученый секретариат Президиума Академии, на который были возложены функции идеологического контроля над академическими институтами. Председателем секретариата был активный сторонник Т.Д. Лысенко профессор И.Е. Глущенко. С учетом того, что в сталинской Академии наук решение всех организационных вопросов было возложено на Президиум, Ученый секретариат являлся сильным властным органом. Как правило, его заседания предшествовали заседаниями Президиума, на которых должны были приниматься те или иные решения. Так осуществлялся партийный контроль над беспартийным президиумом. По свидетельству директора Института леса В.Н. Сукачева, Глущенко неоднократно использовал свое административное превосходство для подавления критики, направленной против Лысенко (38).

Снова процитирую Руссиянова (94): *"В большинстве биологических институтов антимичуринцы должны были публично «разоружиться» посредством самокритики (выделено Кожевниковым); учебные и исследовательские планы были пересмотрены в соответствии с результатами дискуссии...». Так что, если в каком-то ВУЗе или институте что-то изъяли из библиотеки – это было инициативой местных товарищей, желающих быть «святое Папы Римского». Вот так и тиражируются сказки о несуществующей «охоте на ведьм». Можно понять желание поставить знак равенства между ВКП(б) и NSDAP, Сталиным и Гитлером, СССР и нацистской Германией, тем более, что это же соответствует «текущему моменту». Но не так же*

дилетантски, учитесь у псевдоисторика Виктора Суворова хотя бы, тем более что документы ну никак это равенство не подтверждают"

Самое интересное в том, что никто формальную генетику не запрещал – просто из учебных программ выбросили явные ляпы теорий «вейсманистов-морганистов» и добавили их критику с позиций «мичуринской» генетики. Об этом свидетельствует статья самого Лысенко в БСЭ 1949 г. (см. главу 2). Для примера рекомендуется прочитать также «Агробиологию» Лысенко, где якобы вымаранные из учебника теория Моргана и законы Менделя весьма полно изложены. Заодно и можно убедиться, как на самом деле Лысенко якобы отрицал наследование по Менделю (94).

О том, что формальные генетики не были уничтожены, свидетельствует и такой факт. В 1951 году, вскоре после сессии ВАСХНИЛ 1948 года, генетики, не имея возможности критиковать Лысенко, сосредоточили критику на Презенте. В результате этого, в ноябре 1951 года Презент был освобождён от должности профессора и заведующего кафедрой дарвинизма (одновременно в МГУ и ЛГУ), а также исключён из партии. И как после этого можно говорить о гегемонии Лысенко, если оппоненты громят его самого ближайшего соратника? Например, как признается Соيفер в своей книге, в 1952 г. в составе редакционной коллегии в "Журнале общей биологии" были как сторонники Лысенко (Опарин, Нуждин, Долгушин...), так и формальных генетиков (А.П.Щенников...) .

Мичуринцам не удалось, по словам Клеменцова (184. С. 249), установить свою монополию в науке. Как отмечает Клеменцов (184. С. 240), многие ученые на решение о победе мичуринцев ответили итальянской забастовкой и саботажем. На словах все были за..., но..., например, в решении АМН СССР было требование сместить со своего поста директора лаборатории антибиотиков Гаузе, но решение не было выполнено. Клеменцов приводит и массу других примеров, которые я из экономии места здесь опускаю. Установление монополии мичуринцев в образовании было связано с чрезмерной активностью бюрократов министерства высшего образования (184. С. 250).

Итак, никаких особых репрессий не было. Сессия вернула в науку несколько талантливых ученых с постов научных администраторов. Жебрак стал ученым из администратора. Точно также Клеменцов (184) не находит никаких репрессий, отмечая некоторые административные гонения.

1.11. "ТОВАРИЩА ЛЫСЕНКО НАДО ПОПРАВИТЬ"

По Интернету гуляет утверждение, что будто бы Сталин сказал: "Товарищ Лысенко, видимо, начал зазнаваться. Надо товарища Лысенко поправить. Надо научить товарища Лысенко полюбить критику". Так это или нет, но положение Лысенко никогда не было монопольным

М.Г. Туманян в 1949 г. напечатал статью, где нашел, что в посевах пшеницы появляется примесь растений ржи. Много ученых стали сообщать о загрязнениях во время опытов, но это были методологические ошибки, которые надо было критиковать, а не разоблачать. В 1951 г. М.П.Чумаков, В.Н.Орехович и П.Ф.Збродовский резко критиковали Бошьяна. В 1952 г. тоже была резкая критика Бошьяна и Презента. Последнего выгнали из партии. В 6 номере "Ботанического журнала" за 1952 г. зав кафедрой генетики и селекции ЛГУ (значит, сохранилась кафедра) опубликовал статью Дарвинизм и новое учение о виде (109. С. 233.). Профессор Иванов опубликовал статью "О новом учении Т.Д.Лысенко о виде", где резко критиковал Лысенко. В начале 1953 г. критика Лысенко стала особенно нарастать (109. С. 240).

1.12. КАК БОРОЛИСЬ ФОРМАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИКИ?

Итак, обе научные школы стремились разрешить теоретический спор путем привлечения на свою сторону «тяжелой артиллерии» в виде ВКП(б) – и генетики преуспевали в этом ничуть не меньше своих оппонентов. Вместо того чтобы доказывать свою научную правоту, формальные генетики сами начали устраивать общие собрания, где принимались решения типа осудить, считать... В центральной прессе шли непрекращающиеся яростные дискуссии между представителями двух школ, ЦК был переполнен возмущенными письмами с обеих сторон (89).

Лысенко был обвинен формальными генетиками в антимарксистской точке зрения, что условия жизни являются содержанием живого. Как видим, формальные генетики широко также использовали идеологическую дубинку. Во время этого противостояния некоторыми сторонниками Т. Лысенко использовались обвинения противников в идеологической неблагонадежности: «Мы не будем дискуссировать с морганистами, мы будем продолжать их разоблачать как представителей вредного и идеологически

чуждого, привнесенного к нам из чуждого "зарубежа", лженаучного по своей сущности направления» (Презент И.И). Однако большая часть обвинений была в рамках научно и экспериментально обоснованных. Лысенко не мог контролировать выступления своих сторонников, они были от него независимы материально.

Но, что характерно, агрессивно и аморально вели себя именно формальные генетики, именно они действовали аморально. Формальные генетики относились к мичуринцам с презрением. Тимофеев-Ресовский называл Мичурина кустиководом (113). Очень характерно! Однако сорта, выведенные кустиководом Мичуриным, до сих пор служат сельскому хозяйству России. Хорошо изучивший материалы архивов Клеменцов (184. С.114) пишет: "Генетики в своей борьбе были озабочены не теоретическими вопросами или научными аспектами, а исключительно административными постами и институтами. Они не шли на открытые дебаты, а действовали посредством прямых административных и персональных контактов внутри высших партийно-государственных структур". Жебрак имел тесные персональные связи с высшими официальными лицами в государстве, включая Молотова и Маленкова. Большая автономия АН СССР позволила генетикам использовать поддержку ведущих академиков, включая Орбели и Вавилова, чтобы ослабить влияние Лысенко внутри АН СССР.

Клеменцов (184) тоже тщательно проанализировал последовательность событий, которая привела к сессии ВАСХНИЛ. Анализ событий у Сойфера, на которые ссылаются мои оппоненты, в подметки не годится тому, что проделал Клеменцов. Анализ Клеменцова, хотя он и антисталинист, не оставляет никаких сомнений, что начали атаку формальные генетики. Они не вступали в дискуссии, а били по административным позициям на уровне верхов. Позже известный генетик акад. Н. Дубинин (29) в своей биографической книге также признал, что генетики первыми начали использовать административный ресурс в конфликте с Лысенко, воспользовавшись своими связями в ЦК и сыном А. Жданова и тем самым вызвали огонь на себя. Итак, это была попытка тихой сапой, административными методами одержать победу над человеком, который был объективно полезен советскому сельскому хозяйству.

Как замечает Руссиянов (94), *"критики Лысенко также «забывают», что упоминаемая сессия была спровоцирована именно оппонентами Лысенко. И именно оппоненты Лысенко, будучи членами компартии, постарались сделать так, чтобы процесс вышел за рамки научной*

дискуссии и перешёл в идеологическую плоскость.... Более того, ... привлечением иностранных ученых, оппоненты Лысенко напрямую спровоцировали партийные и правительственные органы поднять вопрос о государственной безопасности СССР в плане научного и экономического шпионажа. Автор не шутит, ибо именно в таком научном общении, в таких дискуссиях выбалтываются очень интересные подробности, которыми интересуется любая спецслужба".

И формальные генетики и мичуринцы переходили с предмета дискуссии на личности. Несогласие во взглядах перерастало во взаимную неприязнь, а впоследствии, когда государство было привлечено для разрешения их научных споров, привело к политической борьбе. Действительно, вспомним речь формального генетика А.С.Серебровского на IV сессии Академии сельскохозяйственных наук в декабре 1936 г. Как он клеймил своих оппонентов: *«Снова подняло голову ламаркистское течение в нашей агрономии и животноводстве, течение архаическое, объективно реакционное и потому вредное».* От формальных генетиков не отставали и мичуринцы. Послушайте речь его оппонента И.И.Презента на той же сессии: *«... а знамя дрозофилы, украшающее грудь многих генетиков, мы оставляем тем из генетиков, для которых дрозофила стала кумиром, заслоняющим от них всю замечательную радость построения обновленной советской науки, науки социализма».*

Почувствовав, что правда не на их стороне, нынешние последователи формальных генетиков не брезгают передергиваниями, клеветой, созданием мифов, презрительным отношением к оппонентам. Я, например, согласен с Н. Назаренко (83), что, читая книги В.Н. Сойфера, на каждой второй странице возникает желание пойти – и тщательно вымыть руки – от сплетен, откровенных передергиваний, натяжек, подтасовок и ссылок на «личные сообщения». По мнению же С. Руссиянова (95), "книгу В. Сойфера «Власть и наука» вообще нельзя назвать научной – количество, скажем так, некорректностей в ней просто зашкаливает все мыслимые и немыслимые лимиты. В этой связи данную книгу можно сравнить разве что с наукообразными «жёлтыми» изданиями, которых очень много издаётся на постсоветском пространстве".

Вот, например, миф о «недоучке» Лысенко – Трофим Денисович «выпускником ПТУ». На самом деле «ПТУ» – это Уманьское среднее училище садоводства (из которого выросла Уманьская

сельскохозяйственная академия), базой для которого был известнейший дендропарк «Софиевка». Лысенко заочно окончил Киевского сельскохозяйственного института, который был (и остается уже как Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины) одним из лучших ВУЗов Украины. Параллельно Лысенко работал на Белоцерковской опытной станции (и тогда, и сейчас – одной из лучших на Украине) (83).

Кстати, в этой связи очень интересен постоянно приводимый оппонентами Лысенко вопрос об обещании последнего вывести сорта ценной пшеницы за три года. С точки зрения формальной генетики того времени (точнее, учения Вейсмана – Моргана) получение сортов методом мутагенеза – вообще практически нереальная и невозможная вещь, это уже позже стали утверждать, что сроки выведения сорта ограничены 10 – 15 годами. Далее, критики абсолютно не понимают, о каком именно выведении сорта шла речь. Не в курсе они, что при создании сорта перспективный образец (уже как сорт) довольно часто после третьего года передаётся в размножение, параллельно проходя испытание. Да и вообще – не имеют понятия, что называют сортом, как и что такое сорта ценной пшеницы (83).

Обе стороны сходились в одном – они считали, что только их взгляды соответствуют диалектическому материализму.

1.13. КАРЬЕРИСТСКИЕ МОТИВЫ ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ

Противостояние «формальных генетиков» и «лысенковцев» («морганистов» и «мичуринцев») являлось одним из проявления борьбы отраслевых академий наук с АН СССР, которая играла роль жесткого монополиста, особенно в вопросах финансирования и кадров. "Зачастую – пишет Назаренко (83) – эта борьба выражалась в желании иметь контроль над бюджетным финансированием и ВУЗами, что автоматически подразумевало разработку конкретных научных тематик, целевую подготовку специалистов и их распределение. То есть, в споре столкнулись интересы, прежде всего, «биологов» Академии Наук и «сельскохозяйственников» ВАСХНИЛ. А генетика оказалась очень удобным поводом для такого столкновения. У каждой из сторон были «свои» ВУЗы и ученые советы, свои печатные издания (Журнал общей биологии, Известия АН СССР, Доклады АН СССР, с одной стороны, и Яровизация (Агробиология), Селекция и семеноводство, Доклады ВАСХНИЛ – с другой). Кроме того, такие

«войны бульдогов под ковром» за финансирование собственной тематики – распространенное явление не только в любом научно-исследовательском учреждении, но и между научно-исследовательскими организациями и в наше время. А тут появляется заманчивый вариант – навсегда избавиться от «неприятного» оппонента, втягивая в разборки государственные и партийные структуры".

Что же хотели мичуринцы в 1948 г.? Мичуринцы жаловались в ЦК, что "преподавание мичуринской генетики, по-существу, совершенно не выделено", хотя формальная генетика, тогда она часто называлась менделизм-морганизм, преподавалась в полном объеме. Лысенко как всегда был прав – формальные генетики обладали полнейшей монополией в биологической науке СССР. Лысенко же монополией не обладал. Об этом свидетельствует акция министра Кафтанова, который заменил 35 деканов в био- и сельхозфакультетах, которые были формальными генетиками. А сколько их немедленно переключилось. То есть, фактически никто из мичуринских генетиков у власти не был. Все студенты изучали только формальную генетику, а вот данные мичуринской генетики в программе вузов были резко редуцированы.

Лысенко просил включить в программу обучения в школах и вузах мичуринское учение. Формальные генетики настаивали на разгроме мичуринцев, как мешающих чистоте развития науки и производящих плохое впечатление на зарубежных ученых.

Обвинители Лысенко замалчивают многие не удобные им факты, такие как свободное развитие «классической генетики» в СССР на протяжении десятков лет во время руководства Лысенко ВАСХНИЛ, преобладание сторонников вейсманизма-морганизма в преподавательском составе высших учебных заведений СССР. В учебниках для ВУЗов генетика излагалась по Вейсману-Менделю-Моргану и их отечественным последователям, мичуринское направление всячески замалчивалось. Потом, на сессии ВАСХНИЛ выступавшие приводили свидетельства гонений на учёных, придерживавшихся мичуринского направления, со стороны вейсманистов-морганистов, занимавших значительные административные посты в научных и учебных заведениях.

27 октября 1947 г. Лысенко направил Сталину докладную записку, он в ней главное внимание уделил ветвистой пшенице, селекционной работе над ее усовершенствованием. Он писал:

"Ветвистая пшеница может давать очень высокие урожаи, порядка 50-100-150 центнеров с гектара". Говорилось в письме о гибридизации пшеницы и о необходимости продвижения ее в Сибирь, о выращивании натурального каучука. В заключительной части Лысенко призывал Сталина положить конец пропаганде и преподаванию "морганизма-менделизма" в вузах "...Назрела уже необходимость нашим руководящим органам образования и сельского хозяйства сказать свое веское слово, внести резкий перелом в дело воспитания наших кадров биологов, агрономов и животноводов", - писал он (13).

По ходу дела Лысенко писал и Сталин отчеркнул этот фрагмент: "Дорогой Иосиф Виссарионович! Если мичуринские теоретические установки, которых мы придерживаемся и на основе колхозно-совхозной практики развиваем, в своей основе правильны, то назрела уже необходимость нашим руководящим органам образования и сельского хозяйства сказать свое веское слово, внести резкий перелом в дело воспитания наших кадров биологов, агрономов и животноводов. Метафизическое учение о живых телах - морганизм-менделизм, вейсманистский неodarвинизм преподается во всех вузах, мичуринское же учение - советский дарвинизм почти нигде не преподается. Прошу Вас, товарищ СТАЛИН, помочь этому хорошему; нужному для нашего сельского хозяйства делу" (12). Итак, Лысенко не просил Сталина об административных гонениях. Он просил лишь дать возможность преподавать студентам мичуринское учение о гибридизации.

Поэтому и августовская сессия ВАСХНИЛ 1948 г. была призвана сделать мичуринскую генетику более известной в стране, внедрить её в практику более широко и уж никак не разгромить морганизм.

А почему формальные генетики атаковали мичуринцев? Причина проста. Причина та же, что и в случае атомщиков. Жесткая практическая направленность сталинской науки не нравилась кабинетным теоретикам. Они хотели бы жить в Москве в хорошем городе, а не на неких делянках и опытных станциях. Они хотели бы публиковаться в международных престижных журналах, ездить на конгрессы и иметь международный престиж, а не заниматься рутинной селекционной работой, которая требует много грязной ручной работы. Ведь если создан местный хороший сорт, то международный приоритет есть далеко не всегда. А если есть публикация в журнале " Природа" (Nature,), то есть международный

приоритет, уважение, тебя приглашают читать лекции, обласкивают и т.д. и т.п.

Формальные генетики ориентировались в своей работе не на практику, а на международный престиж. Формальная генетика "пахла" шпионами, забравшимися в советскую науку.

С другой стороны, скудость практических достижений формальных генетиков диктовала им необходимость опережающей атаки на Лысенко. Они пошли в атаку первыми и причиной их поведения была слабость их практических достижений, желание тихо клепать свои "диссеры", получать степени и звания, заседать на советах, другими словами делать чисто фундаментальную науку. Они всячески препятствовали работе практиков. Вводили новые инструкции о методах статистического анализа, чтобы затруднить проведение исследований менее грамотным мичуринцам... Дошло до административного ресурса, когда формальные генетики стали обращаться в ЦК. В дело пошли административные снаряды. Но в то время административным ресурсом в виде жалоб в ЦК КПСС пользовались все, как морганисты, так и мичуринцы. Формальные генетики хотели бы получить полную автономию от государства и исследовать то, что им хочется, не заботясь о практических запросах страны. Затем бы в дело пошли административные гонения. Но Сталин поступил достаточно логично. Он опросил ответственных товарищей и ученых, учел их мнения и принял предложение акад. Цицина провести сессию ВАСХНИЛ.

Руссиянов (95) обратил внимание на один поразительный факт – пока ещё ни один историк от науки не учёл один очень "важный момент – Лысенко не был членом компартии. А вот практически все его оппоненты, впрочем, как и многие сторонники – были. Этот момент напрочь выпадает из всех работ, что вызывает сомнения в адекватности тех интерпретаций исторических событий, которые означенные историки предлагают. Уж не будем говорить об «аксиомах» по поводу «сталинского тоталитаризма», которые постулируют эти историки".

Жебрак планировал стать директором нового института Генетики и Цитологии, который президиум АН СССР решил основать на базе отдела генетики института Цитологии, гистологии и эмбриологии. В 1947 г. президиум АН СССР направил в СМ СССР письмо со своим решением о создании этого нового НИИ. Но данному решению противился Лысенко и, как член президиума АН СССР, он написал

свое персональное отрицательное мнение. Поэтому решение отложили – «подвисла» собравшая почти все необходимые подписи резолюция об открытии нового Института генетики. Так что карьерные соображения, как говорят, имели место быть. Например, когда в мая 1947 г. Жебрак был избран президентом АН БССР, он немедленно организовал там свою генетическую лабораторию.

Итак, мичуринцы в своей борьбе в основном руководствовались интересами дела, хотя конечно, карьеристские соображения, наверное, имели место. Формальные же генетики в гораздо большей степени руководствовались идеями карьеризма.

1.14. ПОЧЕМУ СТАЛИН ПОДДЕРЖАЛ ЛЫСЕНКО?

Сначала о том, на что стараются не обращать внимания. Не знаю, поняли ли вы, что Жебрак – член ВКП(б) с 1918 года, а Лысенко – беспартийный? Вот вам и гегемония партии!

Если встать на сторону демократов, считающих, что Сталин обладал безграничной властью, то получится, что Сталин мог бы легко принять сторону Лысенко и без проведения всех этих затратных сессий и все ученые сделали бы под козырек и его слова бы были восприняты учеными как руководство к действию. Об этом говорил на сессии ВАСХНИЛ Завадовский. Но, даже приняв постановление, Политбюро не стало указывать, что оно поддерживает Лысенко. Сталин же, напротив, предпочел или был вынужден из-за следования партийной дисциплине, чтобы ученые сами, на открытой сессии, оценили ситуацию в советской биологической, относящейся к сельскому хозяйству науке.

Лучше всего поведение Сталина объясняет именно борьба против монополизма генетиков и спасение русского кулибина. В его глазах все это могло выглядеть, как попытка генетиков, преклоняющихся перед Западом, монополизировать науку в борьбе с русскими кулибинами. Сталин понял, что Лысенко терпит поражение, и решил его спасти. Сталин не любил монополизма в науке и его действия по организации сессий по философии, биологии, языкознанию, живому веществу, физиологии, химии, всегда были направлены на борьбу с монополизмом и на поддержку русских кулибиных. Сталин точно также отреагировал на попытку "сгноить" монополистами в языкознании, сторонниками академика Марра, своих научных оппонентов, на попытку административно "затравить" Лепешинскую с ее "живым веществом", на монопольное положение Орбели в

физиологии, Несмеянова в химии, а Александрова в философии. Все это вместе подвигло Сталина выразить почти что открытую поддержку Лысенко.

Несмотря на все усилия Сталина остаться нейтральным это ему не удалось. И тут, видимо, сыграла свою роль не только любовь Сталина к Лысенко – а он прекрасно понимал, что Лысенко преувеличивает в своих обещаниях (Сталин говорил, что пусть товарищ Лысенко и привирает, но нам хватит и 50% увеличения), но и нелюбовь к генетикам. Сталин написал Лысенко в 1947, что, по его мнению, «вейсманизм-морганизм обречен», не предпринимает пока никаких организационных шагов. Ну не могло быть так в советской реальности, чтобы с бухты-барахты создавались новые институты, чтобы посты в отделах ЦК ВКП(б) занимали бы представители не одобренного партией научного направления, чтобы без указаний «сверху» печатались не отдельные книги, а целые серии (89).

Почему же Сталин мог не любить генетиков? Видимо, неблагоприятную роль тут сыграло письмо Мёллера к Сталину, отправленное и прочитанное в 1936 году. Герман Мёллер, ученик Т.Моргана, открыватель химического мутагенеза (1927 г.) и лауреат Нобелевской премии (1946 г.), придерживался левых взглядов. В 1933 году он переехал в СССР, где работал в лаборатории Н.И.Вавилова. В письме Сталину Мёллер представил программу «большевицкой» евгеники. Поскольку «нет такого естественного закона, который определял бы, чтобы человек инстинктивно хотел и любил именно продукт своей собственной спермы или яйца», Мёллер предлагал развернуть государственную программу искусственного оплодотворения сознательных женщин «воспроизводственным материалом наиболее трансцендентно высоких личностей». Тогда «матери завтрашнего дня <...> будут горды смешать свою плазму с плазмой Ленина или Дарвина, и дать обществу ребенка, наследующего их биологические качества» (118).

Мёллер, награжден Нобелевской премией. Он работал в СССР с 1933 по 1937 гг. Лауреат Нобелевской премии Мёллер и бывший президент королевского общества Великобритании Г. Дейл решили выйти из состава АН СССР. Однако открытое письмо Мёллера с протестами против решений августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. привело лишь к тому, что он был лишен звания иностранного члена АН СССР (118).

Важной причиной была низкая практическая отдача от формальных генетиков. Наконец, формальные генетика запятнали себя "невозвращенством" – Добжанский не вернулся из поездки в США и стал классиком популяционной генетики (118). Наконец, видимо, Сталина не устраивал консерватизм формальных генетиков, ведь лозунг Сталина – ломать старые традиции, нормы, установки, когда они превращаются в тормоз для движения вперед.

В победе Лысенко сыграли свою роль несколько факторов. Клеменцов считает, что в решении вопроса о ВАСХНИЛе в 1948 г. сыграла свою роль конкуренция между Ждановым и Маленковым (184. С.113). Ведь именно 17 июля 1948 г. Маленков заменил Жданова на посту заведующего Оргбюро (184. С. 161).

Огромную роль сыграло начало холодной войны и резкое обострение ситуации мира из-за холодной войны и кризиса в Чехословакии и Западного Берлина. 24 июня 1948 г. СССР начал блокаду Западного Берлина. Запад наладил воздушный мост. Мир стоял перед угрозой 3 мировой войны. Сталин хотел мирного сосуществования. После войны связи с наукой Запада укреплялись, но тут случилась речь Черчилля и холодная война.

Важной причиной изменения отношения Сталина к Лысенко от подчеркнут нейтрального до положительного стало "дело КР" (Клюевой и Роскина – о нем я писал в своей первой книге о генетиках). Кроме того, к счастью для Лысенко летом 1947 г. началась борьба за освобождение от низкопоклонства и раболепия перед Западом, перед капиталистической культурой. Даже сам Жданов–старший заявил: "Надо разоблачать непатриотических ученых, преклоняющихся перед границей и одновременно показать настоящих патриотов, заботящихся и борющихся за честь Советской науки".

Советские формальные генетики попросили, как пишет хорошо информированный Клеменцов (184), ученых Запада организовать второй фронт против Лысенко на Западе. Советские формальные генетики имели хорошие связи с западными коллегами. Кольцов, Жебрак, Левит, Карпеченко, Завадовский посещали и работали во многих немецких и американских лабораториях. Ботаник Эшби, посетив Москву, в 1944 г. и поговорив с генетиками СССР (Дубининым, Жебраком, Серебровским), призвал генетиков Запад поддержать советских формальных генетиков в их борьбе с

Лысенко. Западные генетики поддержали советских генетиков и открыли как бы второй фронт в этой войне. Против Лысенко образовалась объединенная коалиция, состоящая из фронта отечественный формальных генетиков и Второго фронта – западных формальных генетиков. Однако в условиях резкого обострения международной обстановки Второй фронт западных генетиков стал играть противоположную роль. В таких условиях, создавалось впечатление, что формальные генетики могли продать СССР за чечевичную похлебку западного престижа (70, 74).

Думаю, что сыграла свою роль и провокация Завадовского, который заявил на сессии, что в ЦК ему не дали указаний о том, может он выступить или нет. Так бы и прошла августовская сессия ВАСХЦНИЛ в перепалке без организационных выводов, но Завадовский подлил масла в огонь. Своими суперправдивыми заявлениями Завадовский спровоцировал реакцию ЦК по поддержке Лысенко и по включению административных мер.

1.15. ДИЛЕТАНТ РАЗБУШЕВАЛСЯ

Если все это резюмировать, то получается следующая картина. До войны в формальной генетике появился дилетант, Лысенко, которые прямо сказал то, что, если исходить из политкорректности, говорить было нельзя. Он не знал, что формальная генетика нерушима. Наоборот, он видит, что ничего там не доказано. Стал критиковать. Лысенко попытался подвергнуть сомнению догмы формальной генетики. Он сказал, что король голый, ну, неверна формальная генетика и практической пользы от нее нет.

Тогда формальные генетики организовали публичную дискуссию 1936 г. и там разгромили мичуринцев. Но дилетант не унимался. Он делал практическое дело, помогал сельскому хозяйству, чем мог. Он снова и снова критиковал священные основы формальной генетики. Тогда генетики в 1939 г. снова организуют публичную дискуссию, но, о чудо, споры заканчиваются вничью. Начинается война. Работа Лысенко оказывается очень полезной попавшему в опасность государству. Во время войны он был полезен фронту и никому не мешал. Лысенко награждается премиями, орденами. У него становится все больше и больше сторонников. И они не дураки, видят, что он прав. Но оппозиция ученых снобистского типа к его идеям остается глухой. Он растет как ученый, его практические результаты впечатляют. Он дает реальную пользу. Но он контролирует ничтожную часть научного сообщества. ВАК, МГУ,

ЛГУ, АН СССР, основные институты в ВАСХНИЛ в руках формальных генетиков.

Что делают с дилетантами? Подвергают обструкции. Но дилетант получает один орден за другим, и не за красивые глаза, а за реальные дела. Он наглядно показывает, что наука не только должна, но и может давать практическую пользу. И все вроде бы спокойненько. В послевоенные годы формальная генетика существовала и даже очень успешно развивалась, позиции Лысенко ослабли, никому он не угрожал. АН СССР, биологические факультеты в основном контролируются формальными генетиками. Но им этого мало. Они считают, что дерзкого дилетанта надо уничтожить. Дилетанта решили добить в угоду мнению неких западных ученых.

Однако они боятся вступать в теоретические дискуссии. Они действуют исподтишка, "подковерно", административно и через личные контакты. Жебрак проникает в лоно власти и решает начать жесткую кампанию против дилетанта. Зачем? Для того, чтобы отхватить административные куски пожирнее. Как ученый Жебрак уже почти что кончился. Ну не может научный администратор остаться ученым. Дилетант вяло защищается. Но загнанный в угол на сессии ВАСХНИЛ дилетант, уже значительно окрепший и наученный борьбой, наносит решающий удар и захватывает инициативу. Сталин, как и в случае с языкознанием решил выступить против добивания русского кулибина. Ну не могли столько орденов Ленина дать за так. Значит, что-то Лысенко сделал – Сталин орденами не бросался. И тут вдруг какой-то империалистический прислужник Сакс поставил под сомнение позиции генетиков в СССР и ради этого надо атаковать Лысенко. Очень много дал Мичурин полезного, не зря все его дело хотели купить американцы. И вот, дилетант победил. Он заменяет своих противников своими сторонниками, но захватить власть над наукой в АН СССР и в АМН СССР ему не удастся. Его единственный успех – захват образования. Но потом Сталин одергивает дилетанта за непринятие критики. Вот вроде и вся история.

Итак, изучение документов показывает, что принятые сейчас трактовки истории с августовской сессией ВАСХНИЛ, мягко говоря, не верны. Как явствует из документов, никакой монополии у Лысенко в 1948 году не было. Более того он и его сторонники были в меньшинстве и были ограничены в защитах своих диссертаций. Первыми атаку на Лысенко начали именно формальные генетики. В

отличие от Лысенко действовали они в основном через административный ресурс, широко используя "подковерную" борьбу. Августовская сессия ВАСХНИЛ была инициирована противниками Лысенко. Победа на сессии не привела к установлению полной монополии Лысенко и удалению сведений о формальной генетике из науки. По сути, никаких особых репрессий и не было. Более того, результаты сессии позволили вернуть к активной научной работе нескольких неплохих ученых. Когда монополисты от науки решили его уничтожить русского кулибина, Сталин, как и всегда, его поддержал. Одной из причин победы сторонников Лысенко стало начало холодной войны и резкое обострение международной обстановки.

ГЛАВА 2. ТАЙНАЯ ПОДМЕНА ИЛИ ОБ ИСТОРИИ ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ.

"Все те вопросы, которые были поставлены, мы их все соберем в одно место" (В.С. Черномырдин).

В данной главе я прослежу развитие формальной генетики и молекулярной биологии и попробую установить момент, когда произошла тихая подмена формальной генетики на молекулярную биологию. Здесь же я проанализирую, выступал ли Лысенко против генетики в целом, генетики как таковой.

Итак, ну, хорошо, мы установили, что Лысенко начал атаку не первым, что формальные генетики широко пользовались административным ресурсом и "подковерной" борьбой. Но, может быть, Лысенко был в чем-то не прав. Чтобы понять, кто прав в споре формальных генетиков и мичуринцев, а кто нет, мне пришлось осветить решить следующие вопросы. 1. Отрицал ли Лысенко генетику? 2. Есть ли особое, изолированное от организма, наследственное вещество, о котором говорили формальные генетики? 3. Существуют ли гены-шарики? 4. Есть ли прямая связь между геном и признаком? 5. Стабильна ли наследственная информация? 6. Передаются ли по наследству приобретённые признаки? 7. Как образуются виды, путем постепенного накопления новых признаков или скачкообразно? 8. Играет ли значимую роль в эволюции внутривидовая конкуренция? 9. Есть у Лысенко выдающиеся научные и практические достижения?

Поэтому после очень краткого обзора событий, предшествовавших сессии ВАСХНИЛ и произошедших после нее, необходимо остановиться на том, что известно сейчас, как сейчас решены основные вопросы, по которым имелось расхождение взглядов. Без знания истории вопроса, нельзя судить о том, кто был прав и кто не прав. Ведь, со времени той сессии прошло уже более 50 лет. Здесь я должен рассказать о том, как возникла и развивалась формальная генетика. При этом я не буду тревожить своими упоминаниями Аристотеля, а перейду сразу к научным моделям.

2.1. ДО МЕНДЕЛЯ

А что же такое генетика? Как определяют свою науку сами генетики? Генетика — наука о законах и механизмах наследственности и изменчивости. Слово генетика (geneticos) происходит от слова "geneo" – порождать, происходящий от кого-то.

История генетики тесно связана с историей биологической науки. Уже во второй половине XVIII века были сделаны попытки сформулировать эпигенетические теории развития и наследственности, основанные на признании существования мужского и женского семени и принципа пангенезиса. Большим шагом вперед в изучении явлений наследственности было использование растений для экспериментов по их скрещиванию (по научному – гибридизации – С.М.). В 1760 г. И.Г.Кельрейтер, который часть жизни работал в России и был российским академиком, провел серию опытов по изучению передачи признаков при скрещивании растений. В опытах с табаком, дурманом и гвоздиками Кельрейтер показал, что после переноса пыльцы одного растения на пестик другого образуются семена, из которых вырастают растения-потомки, часто имеющие признаки, промежуточные между признаками растений-родителей. Он также обнаружил, что этот результат не зависит от того, с какого из родительских растений берется пыльца (т.е. равноправие "отца" и "матери" в передаче признаков потомкам).

Экспериментами Кельрейтера было показано существование пола у растений. Но особенно важно то, что Кельрейтер ввел в науку новый метод изучения наследственности - метод искусственного скрещивания. При искусственном перенесении пыльцы с цветка одного сорта на пестик цветка другого сорта получается растение, происходящее от этих двух сортов. При этом отцовское растение -

это то, с которого взята пыльца, а материнское - то, которое этой пылью опылили и на котором созревают семена, полученные при скрещивании. Растения, выросшие из этих семян, ученые называют гибридами первого поколения. Эти опыты подтвердили смутно предполагавшееся еще в древности наличие двух полов у растений и одинаковое их участие в явлениях наследственности, но не позволили достоверно доказать независимую передачу по наследству отдельных видовых и индивидуальных признаков.

В середине XIX века, работая на семействе тыквенных и используя метод скрещивания, французские ботаники О. Саржэ и Ш. Ноден обнаружили, что все гибриды первого поколения похожи друг на друга. Скрещивая растения разных сортов с различающимися признаками, они наблюдали, что в первом гибридном поколении часто у всех потомков проявляются признаки (обратите внимание речь идет о ПРИЗНАКАХ – С.М.) только одного из родителей. Это наблюдение впоследствии стали называть правилом единообразия гибридов первого поколения. При этом иногда часть признаков гибриды получают от одного сорта, а часть - от другого. Явление, когда все гибридные особи первого поколения похожи друг на друга (единообразие гибридов) и по данному признаку все они идентичны одному из родителей (его признак доминирует) было названо доминированием. Эти признаки, которые как бы "побеждают" признаки другого родителя, назвали доминантными (от лат. доминантис - господствующий). Часть доминантных признаков гибридные потомки получали от отца, а часть - от матери.

О. Саржэ и Ш. Ноден также показали, что рецессивные (не проявляющиеся у гибридов первого поколения) признаки не исчезают; при скрещивании гибридов между собой во втором поколении часть гибридов имеет рецессивные признаки («возврат к родительским формам»). Было также показано, что среди гибридов второго поколения с доминантным признаком встречаются разные — дающие и не дающие расщепление при самоопылении. Данное наблюдение впоследствии было подтверждено также другими учеными. Однако никто из этих исследователей не смог дать своим наблюдениям теоретическое обоснование.

ДНК была открыта Иоганном Фридрихом Мишером в 1869 году. Вначале новое вещество получило название нуклеин, а позже, когда Мишер определил, что это вещество обладает кислотными свойствами, вещество получило название нуклеиновая кислота.

Биологическая функция новооткрытого вещества была неясна, и долгое время ДНК считалась запасником фосфора в организме. Более того, даже в начале XX века многие биологи считали, что ДНК не имеет никакого отношения к передаче информации, поскольку строение молекулы, по их мнению, было слишком однообразным и не могло содержать закодированную информацию (18).

2.2. А ЧТО ЖЕ ОТКРЫЛ МЕНДЕЛЬ?

Основоположником науки о наследственности считается монах-ученый Грегор Мендель (1822—1884). Будучи скорее любителем, чем профессиональным ученым-биологом, Мендель постоянно экспериментировал с различными растениями и пчелами. В 1856 году он начал классическую работу по скрещиванию и анализу наследования признаков у гороха. Мендель трудился в крохотном, менее двух с половиною соток гектара, монастырском садике. Он высевал горох на протяжении восьми лет, манипулируя двумя десятками разновидностей этого растения, различных по окраске цветков и по виду семян. Он проделал десять тысяч опытов и сформулировал следующие законы, характеризующие расщепление внешних признаков.

В феврале и марте 1865 года в двух докладах на заседаниях провинциального научного кружка, носившего название Общества естествоиспытателей города Брно, один из рядовых его членов — Грегор Мендель — сообщил о результатах своих многолетних исследований, завершенных в 1863 году. Несмотря на то, что его доклады были довольно холодно встречены членами кружка, он решил опубликовать свою работу. Она увидела свет в 1866 году в трудах общества под названием «Опыты над растительными гибридами» (99).

2.3. ПЕРЕОТКРЫТИЕ "ЗАКОНОВ" МЕНДЕЛЯ

В 1900 г. в одном и том же томе Записок Немецкого ботанического общества (*Proceedings of the German Botanical Society*) появились три статьи, в которых были независимо переоткрыты "законы" наследования Менделя. Независимо друг от друга Гуго ДеФриз (Голландия), Карл Эрх Корренс (Германия) и Эрх фон Чермак (Австрия) переоткрыли те же закономерности, которые описаны Г.Менделем в 1865 г. Ими были подтверждены основные выводы о независимом наследовании признаков и о численных соотношениях при «расщеплении» признаков в потомстве. Переоткрытие законов

Менделя произошло в трех разных странах, которые одновременно обнаружили забытую работу Менделя. Они вновь опубликовали ее в 1901 году. Поэтому становление формальной генетики как науки связывают с 1900 г., когда работы Менделя вновь привлекли внимание.

В 1902 г английский врач А. Гаррод, исследуя родословные семей, пришел к выводу, что алкаптонурия, болезнь, связанная с нарушением обмена веществ (нарушением "биохимии", то есть), передается по наследству. Открытие английского врача было признано и оценено только через 30 лет.

Слово генетика появилась в 1906 г. когда английский натуралист У. Бэйтсон (W. Bateson) сообщил участникам международного конгресса ботаников, что новая и хорошо развитая область физиологии сформировалась. Он назвал эту новую область, эту научную дисциплину генетикой.

В 1909 г. для обозначения менделевского фактора наследственности был предложен термин «ген». Термин "ген" предложил датский исследователь В. Иоганнсен. В 1909 г он написал: "свойства организмов обуславливаются особыми, при известных обстоятельствах отделимыми друг от друга и в силу этого до известной степени самостоятельными единицами или элементами в половых клетках, которые мы называем генами. В настоящее время нельзя составить никакого определенного представления о природе генов; мы можем лишь довольствоваться тем, что подобные элементы действительно существуют. Не являются ли они химическими образованиями – об этом мы пока не знаем решительно ничего". В том же году была открыта цитоплазматическая наследственность.

2.4. СТАНОВЛЕНИЕ ДОГМЫ О НЕИЗМЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Из результатов, полученных Менделем, переоткрыватели Менделя сформулировали следующие выводы:

- 1) все гибридные растения первого поколения одинаковы и проявляют признак одного из родителей (о том, что такое случается, было известно до него);
- 2) среди гибридов второго поколения появляются растения как с доминантными, так и с рецессивными признаками в соотношении 3 :

- 1 (явление очень редкое, известно не более десятка таких ситуаций, см. ниже);
- 3) два признака в потомстве ведут себя независимо и во втором поколении (редкое событие).
- 4) растения, проявляющие доминантные признаки, могут в скрытом виде нести задатки рецессивных (было известно до Менделя)
- 5) объединение мужских и женских гамет случайно в отношении того, задатки каких признаков несут эти гаметы (до сих пор не доказано).

Ещё раз подчеркну, что эти "законы" расщепления признаков (обратите внимание, не генов, а признаков) не были приведены самим Менделем в той своей статье. Эти законы были сформулированы авторами, переоткрывшими Менделя. Когда же Мендель стал проверять свои законы на другом растении ястребинке, он не смог ничего воспроизвести. Оказалось, что у этих растений нарушен половой процесс и они дают семена и без него. Но самое пикантное в том, что до сих пор число признаков, которые подчиняются "законам" расщепления Менделя очень мало.

Догма о неизменности наследственной информации начала складываться ещё до переоткрытия Менделя, через несколько лет после смерти Дарвина, в основном благодаря усилиям немецкого ученого Августа Вейсмана, которого и считают родоначальником неodarвинизма. В 80-е годы XIX-го века Август Вейсман (A. Weismann) предложил свою гипотезу, согласно которой в организме существуют два типа клеток: соматические и особая наследственная субстанция" названная им "зародышевой плазмой", которая в полном объеме присутствует только (!!!) в половых клетках. Было установлено, что признаки, возникающие под влиянием обычных внешних воздействий, т.е. благоприобретенные, не связаны с генами и не передаются по наследству. Вейсман показал, что если крысам из поколения в поколение отрубать хвосты, это не приводит к рождению бесхвостых крысят. В другом эксперименте черным мышам пересаживали яичники белых. У тех мышек, которым удавалось выжить после этой экзекуции, рождались белые мышата. На основании этих и других подобных экспериментов и был сформулирован главный принцип так называемого вейсмановского барьера: клетки тела (соматические клетки) не могут передавать информацию половым клеткам.

Вейсман прямо говорил в своей книге "Зародышевая плазма" (1893 г.), что приобретенные признаки могут передаваться лишь тогда,

когда они вызывают изменения в наследственном веществе, расположенном в ядре клетки. Т.е. тезис о том, что генетики "считали, что приобретенные признаки НИКОГДА не передаются" может считаться неверным и искажающим суть взглядов ранних генетиков. Более того, пример по поводу ошибок в ДНК более подходит к парадигме ранних классических генетиков, т.к. ошибки синтеза ДНК есть изменение наследственного вещества. Тем более, что опыты с факторами, вызывающими химический, температурный и радиационный мутагенез, то есть вызывали мутации, были широко распространены. Им же потом было предположено, что зародышевая плазма должна составлять материал хромосом. Работы Вейсмана и переоткрытие законов Менделя заложили основы формальной генетики и привели к возвышению Менделя.

2.5. ОТКРЫТИЕ ХРОМОСОМ

Хромосомная теория наследования была сформулирована Бовери и Сэттоном в 1902 году. Т. Бовери представил доказательства в пользу участия хромосом в процессах наследственной передачи. Он показал, например, что нормальное развитие морского ежа возможно лишь при наличии всех хромосом. В 1902 году У. Сэттон дал цитологическое обоснование менделизму: диплоидный и гаплоидный наборы, гомологичные хромосомы, процесс конъюгации при мейозе, предсказание сцепления генов, находящихся в одной хромосоме, понятие о доминантности и рецессивности, а также аллельные гены – все это демонстрировалось на цитологических препаратах, основывалось на точных расчетах менделевской алгебры и очень отличалось от гипотетических родословных деревьев, от стиля натуралистического дарвинизма XIX века.

В 1903 году ДеФриз первый постулировал существование рекомбинаций в хромосомах. Решающий вклад в развитие хромосомной теории внес американский ученый Морган.

В 1910 г. была открыта локализация наследственных факторов в хромосомах. Сделал это Т.Морган (1866—1945), и теория получила название «морганизм». Было установлено, что для каждого вида форма и число хромосом постоянны, что в ходе развития половых клеток происходят редукция хромосом ровно в два раза и восстановление их прежнего числа при оплодотворении. Морган доказал, что гены, находящиеся в одной хромосоме, передаются при скрещиваниях совместно, т. е. сцеплены друг с другом. Одна группа сцепления генов расположена в одной хромосоме. Веское

подтверждение гипотезы о сцеплении генов в хромосомах Морган получил также при изучении так называемого сцепленного с полом наследования. Определив, что ген окраски глаз дрозофилы локализован в X-хромосоме, и проследив за поведением генов в потомстве определенных самцов и самок, Морган и его сотрудники получили убедительное подтверждение предположения о сцеплении генов.

Некоторые положения хромосомной теории приобрели статус законов, среди них линейное расположение генов в хромосомах, представляющих из себя группы сцепленных генов, представление о том, что в процессе мейоза гомологичные хромосомы обмениваются частью своих генов путем кроссинговера. Хромосомная теория наследственности не была лишена элементов механицизма: ген представлялся неделимым, а изменения генов - мутации - казались происходящими под действием чисто внутренних процессов. Скорее всего, именно в своей книге "Теория гена" Морган впервые использовал аллегорию "гены, как бусы на нитке"(202. С. 24).

Для изучения законов наследования Морган впервые использовал дрозофилы или мелкие плодовые мушки. Почему же именно мушки стали излюбленным объектом генетических исследований в сотнях лабораторий? Их легко раздобыть, они водятся повсеместно. Питаются соком растений, всякой плодовой гнильцой. Скорость размножения дрозофил огромна: от яйца до взрослой особи — десять дней. У них мало хромосом — всего четыре пары. В клетках слюнных желез мушиных личинок содержатся гигантские хромосомы, которые особенно удобны для исследований. Для генетиков важно и то, что дрозофилы подвержены частым наследственным изменениям. У дрозофил было обнаружено большое количество разнообразных мутаций, т. е. форм, характеризующихся различными наследственными признаками. У нормальных, или, как говорят генетики, дрозофил дикого типа, цвет тела серовато-желтоватый, крылья серые, глаза темного кирпично-красного цвета, щетинки, покрывающие тело, и жилки на крыльях имеют вполне определенное расположение. У обнаруживавшихся время от времени мутантных мух эти признаки были изменены: тело, например, было черное, глаза белые или иначе окрашенные, крылья зачаточные и т. д. Часть особей несла не одну, а сразу несколько мутаций: например, муха с черным телом могла, кроме того, обладать зачаточными крыльями. С помощью мушки генетика к настоящему времени сделала множество открытий. Известность

дрозофилы столь велика, что на английском языке издается ежегодник, ей посвященный, содержащий обильную разнообразную информацию. За выдающиеся работы в области генетики Морган был удостоен в 1933 году Нобелевской премии.

Мутагенное (ведущее к изменению последовательностей нуклеотидов в ДНК – искусственные мутации Г.Мёллера) действие внешних факторов (лучей рентгена) было открыто в 1925-27 годах. Тогда же было предложено строить хромосомные карты.

На вопрос о механизме воспроизведения генов впервые попытался ответить перед войной Н.К.Кольцов (1872-1940) в гипотезе о молекулярной организации хромосом. Он считал, что хромосома – это гигантская белковая молекула, состоящая из двух нитей, сниженных из параллельных рядов химических радикалов, расположенных в определенном порядке. По обеим сторонам этих нитей кристаллизуются дочерние нити из радикалов, «плавающих» в окружающем веществе. Такое строение нитей и процесс их образования обеспечивают определенную закономерность в передаче наследственного материала дочерним клеткам в процессе деления.

Постепенно было доказано, что именно ДНК, а не белки, как считалось раньше, является носителем генетической информации. В 1928 г. Ф. Гриффит и О. Эйвери обнаружили, что наследственные признаки определяются именно ДНК. Одно из решающих доказательств принесли эксперименты О. Эйвери с соавторами (128) по изменению свойств бактерий трансформации бактерий. Они обнаружили, что приобретение болезнетворных свойств безвредной культурой в результате добавления в неё мёртвых болезнетворных бактерий обусловлено выделенной из пневмококков ДНК (18). В 1944 г. исключительная роль нуклеиновых кислот, а точнее ДНК, в передаче наследственной информации было подтверждено Ч. Мак-Леодом и М. Мэк-Кэрти.

В конце 40-х гг. были получены данные о равномерном содержании ДНК во всех клетках организма и о том, что количество ДНК у разных видов постоянно. В 1952 году было открыто явление трансдукции, то есть переноса вирусами генов хозяина, что доказало роль ДНК в осуществлении наследственности.

2.6. ПОДМЕНА ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИЕЙ

Лишь в начале 50-х гг. были определены химические компоненты ДНК. В 1953 г. Ф.Крик и Дж.Уотсон расшифровали трехмерную структуру молекулы ДНК (Нобелевская премия 1962 г.). Они доказали, что ДНК - это линейная двухнитевая молекула. Так появилась знаменитая спиральная модель ДНК. Стала понятной роль нуклеиновых кислот ДНК и РНК -дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой. Стало понятно, что эти вещества не уступают по своей сложности белкам. Началась расшифровка генетического кода. На смену феноменологической формальной генетике пришла молекулярная биология. После того, как они опубликовали структуру молекулу ДНК, Крик говорил всем, что они в Уотсоном нашли секрет жизни.

Однако окончательно идея о роли ДНК как носителя наследственной информации стала общепринятой лишь в 1955 г.

В 1953 г американский генетик С. Бензер, исследуя особенности рекомбинации между двумя различными мутантами бактериофага Т4, одновременно заражавших кишечную палочку *Escherichia coli*, установил, что ген - это линейная структура, кодирующая синтез одного полипептида, а функциональный белок может состоять из нескольких полипептидов.

В 1954 г. на основании данных о структуре ДНК американский физик русского происхождения Гамов сформулировал первое представление о генетическом коде: информация, необходимая для синтеза белка, закодирована в структуре ДНК, а сам код — структура, переводящая последовательность нуклеотидов в последовательность аминокислот.

В 1957 американский генетик С. Бензер на фаге Т4 доказал сложное строение гена и его дробимость; он предложил для единицы функции, определяющей структуру одной полипептидной цепи, название цистрон, для единицы мутации — мутон и для единицы рекомбинации — рекон.

Правда почему-то расшифровка генетического кода приписывается Крику или Ниренбергу с соавторами (В 1968 Ниренберг, Холли и Корана получили Нобелевскую премию "за расшифровку генетического кода и его функции в синтезе белков"). Далее открытия в области молекулярной биологии следовали одно за

другим, но это была уже совсем другая наука, не формальная генетика.

Эксперимент американских учёных Альфреда Херши и Марты Чейз (167) с помеченными радиоактивными изотопами белками и ДНК бактериофагов показали, что в заражённую клетку передаётся только нуклеиновая кислота фага, а новое поколение фага содержит такие же белки и нуклеиновую кислоту, как исходный фаг (18).

В 1970 г. были найдены рестрикционные ферменты, что позволило перейти к манипуляциям на ДНК. В середине 70-х годов была разработана технология рекомбинирования ДНК (182). И уже в начале 80-х гг. были расшифрованы последовательности нуклеотидов (то есть секвенированы) в первых полных геномах вирусов и фагов. В конце 80-х гг. были начаты крупные международные проекты полного секвенирования клеточных геномов бактерий, грибов, высших животных и растений: кишечной палочки, дрожжей, дрозофилы, мыши, пшеницы, человека и др. Первым среди них был расшифрован геном бактерии кишечной палочки. В 1998 г. была полностью расшифрована последовательность нуклеотидов ДНК в геноме круглого червя паразита Элеганс. В 2000 г. был расшифрован геном Дрозофилы.

В 1990 г. стартовал проект по расшифровке последовательности нуклеотидов в человеческом геноме. В данном проекте человеческий геном использовалась ДНК, взятая от 2 человек (243). В ходе исследований выяснилось, что человеческий геном содержит значительно меньшее число генов, нежели ожидалось в начале проекта. Только для 1,5 % всего материала удалось выяснить функцию, остальная часть составляет так называемую мусорную ДНК. Полная последовательность нуклеотидов была опубликована в 2003 г. Расшифровка генома человека стала важной вехой в развитии молекулярной биологии. Например, если 2 десятилетия назад варианты белка, определяемые сплайсингом, могли быть определены только путем лабораторного анализа мРНК, то теперь в этом помогает геном человека. Расшифровка в 2009 г. генома макаки-резус (*Macaca mulatta*) также стала важным шагом в серии исследований геномов живых существ (93).

За открытия в области молекулярной биологии, напрямую связанными в генетикой, присуждено несколько Нобелевских премий. В 1965 г. премия была дана за открытия, касающиеся

генетического контроля синтеза ферментов и вирусов, в 1968 г. – за открытия, касающиеся механизма репликации и генетической структуры вирусов. В 1972 г. премия присуждена за открытие рибонуклеазы, в 1975 – за открытия, касающиеся взаимодействия между онкогенными вирусами и генетическим материалом клетки, в 1976 г. и в 1997 г. – за открытие прионов. В 1978 г. Нобелевская премия была присуждена за открытие рестриктаз, ферментов, способных разрезать двойные цепи ДНК, а в 1980 г. – за исследования биохимических свойств нуклеиновых кислот. В 1987 г. Нобелевская премия присуждена за открытие клеточно-направленного мутагенеза. Судзуми Тонегава показал, что генетический материал способен тасоваться таким образом, что может образовать огромный набор возможных антител. Сравнивая ДНК В-лимфоцитов (лимфоциты, синтезирующие антитела) из мышинных эмбрионов и из взрослых мышей, он обнаружил, что гены в В-лимфоцитах взрослого животного перемещаются, рекомбинируют и вырезаются, что приводит к огромному разнообразию вариабельных участков антител (участок, специфически распознающий и связывающий чужеродный белок).

В 1989 г. премию дали за открытие каталитических свойств рибонуклеиновых кислот. В 1993 г. одна премия была присуждена за открытие интронов, а другая – по химии – и за изобретение метода полимеразной цепной реакции. В 1995 г. «за открытия, касающиеся генетического контроля на ранней стадии эмбрионального развития». Работы в области генетики развития, выполненные на одном из классических модельных организмов генетики *Drosophila*, положили основание современному пониманию универсальных эволюционно-закреплённых правил, контролирующих развитие животного.

В 1999 г. Нобелевской премией отмечено доказательство того, что судьба и строение белка полностью закодирована в последовательности его аминокислот (вот как звучит открытие – «за обнаружение в белковых молекулах сигнальных аминокислотных последовательностей, ответственных за адресный транспорт белков в клетке»).

Последними общепризнано крупными открытиями в области молекулярной биологии стали открытие возможности блокировать синтез определенного белка с помощью введение в цитоплазму клетки коротких цепей РНК, комплементарным определенным участкам мРНК данного белка, открытие теломеров и теломераз и

открытие механизма работы теломеразы. В 2006. г. Э. Файер и К. Мелло (первый и последний автор статьи в Природе, опубликованной в 1998 г.) получили Нобелевскую премию "за открытие РНК-интерференции — эффекта гашения активности определенных генов. А в 2009 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была дана "за открытие механизмов защиты хромосом теломерами и фермента теломеразы". В том же году Нобелевская премия по химии была присуждена за расшифровку трехмерной структуры рибосом с высоким разрешением.

2.7. ГЕНЕТИКА В РОССИИ И СССР

Генетика в России стала развиваться только с 1914 г. В 1915—1919 г.г. в России возникли две основные генетические школы: Н.К.Кольцова в Москве и Ю.А.Филипченко в Петрограде.

После Октябрьской революции 1917 года до 30 годов был золотой век классической генетики СССР. Симпсон (220) назвал 18 основателей новой генетики и популяционной генетики. Среди них 4 из России/СССР: Четвериков, Тимофеев-Ресовский, Дубинин и Добжанский. Кроме них славу советской генетики составили Вавилов, Кольцов, Серебровский, Дубинин, Филипченко, Карпеченко. Г.Д.Карпеченко выполнил свои классические теперь работы по получению плодового капустно-редечного гибрида. Другим (уже зрелым) ученым, также работавшим с Н.И.Вавиловым, был Г.А.Левитский (1878–1942).

В середине тридцатых годов, по мнению многих современных ученых, советская генетика, несомненно, стояла на втором месте в мире после США. Наиболее крупной фигурой российской генетики был и надолго останется, Н.И. Вавилов, описавший в 1922 г. сходство во внешнем строении различных органов растений (так называемые гомологичные ряды) и уточнивший в 1927 г. идею Декандоля о центрах происхождения культурных растений. Заслуги Вавилова еще при жизни были оценены современниками. Его имя было занесено на обложку основного в то время генетического журнала "Наследственность" ("Heredity") вместе с именами других крупнейших генетиков мира. Кстати, я не нашел упоминания имени Вавилова в последнем обзоре об иммунитете растений (179) не только как основателя данного направления, а вообще.

С первых шагов советская генетика была связана с европейскими и американскими корнями, прежде всего с лабораториями У. Бэйтсона

в Англии (переписка с Н.И.Вавиловым, визит в СССР), Т.Х.Моргана в США, с которым поддерживал контакты Ю.А.Филипченко, пославший в его лабораторию Ф.Г.Добжанского (1900-1975), оставившего затем свою собственную школу эволюционной генетики мирового масштаба. Знаменательна брошюра 1925 г. «Наследственны ли приобретенные признаки?», авторами которой были Т.Х.Морган и Ю.А.Филипченко.

В 1925–27 гг. Г.А.Надсон и Г.С. Филиппов в Ленинграде обнаружили возможность изменения наследственности под действием облучения.

В 1933 г. М. В. Алексеева вместе с Лысенко открыла перенос наследственной информации от подвоя в привитый черенок. Тем самым у растений была открыта способность подвоя получать при вегетативной гибридизации и записывать в свой геном наследственную информацию от привоя (см. раздел 14.7).

Ученики Т.Х.Моргана — К.Бриджес и Дж.Мёллер бывали и работали у Н.И.Вавилова и в Ленинграде и в Москве, преподавали на кафедре генетики растений Ленинградского университета у Г.Д.Карпеченко. В «Известиях бюро по евгенике» (позже – лаборатории генетики) публиковались статьи не только сотрудников Филипченко, но и европейский генетиков. У Карпеченко преподавал Дончо Костов — известный болгарский генетик.

В конце 70-х годов группа советских генетиков во главе с Г.П.Георгиевым одновременно с американскими учеными открыла мобильные генетические элементы у дрозофилы.

Существование механизма, компенсирующего укорочение теломер (теломеразы), за что была присуждена Нобелевская премия 2009 г., было предсказано в 1971 году советским ученым А.М.Оловниковым. Как видим, советская молекулярная биология развивалась довольно успешно.

Итак, формальная генетика прошла долгую и интересную историю, однако в 1953 году формальная генетика, по-сути, была отброшена и тихо, по факту, заменена молекулярной биологией.

2.8. БЫЛ ЛИ ПРАВ ЛЫСЕНКО?

«...В общем, я просил бы своих оппонентов, для общей пользы, попытаться цитировать Лысенко и Презента не по своей памяти, которая им иногда изменяет, а по нашим работам. Это будет более верно и более близко к действительному положению дела...» (Т.Д. Лысенко [63]).

После беглого обзора истории формальной генетики я перейду к сопоставительному анализу взглядов оппонентов с современными представлениями, пытаясь понять, кто более прав классические генетики или мичуринские генетики.

Когда критикуют Лысенко, то почему-то забывают о том гигантском прогрессе, который отмечен в последние годы области молекулярной биологии. А нам надо разобраться в том, что было известно тогда в пред- и ранние послевоенные годы. Все это осложняется тем обстоятельством, что и той и другой стороной взгляды оппонентов систематически извращались. И это служило основанием для обращения в партийные органы с жалобами. Поэтому надо четко сформулировать взгляды мичуринцев и формальных генетиков, понять, в чем же отличия взглядов Лысенко и формальных генетиков. В данном разделе, предельно упрощая и избегая залезания в дебри семантики, я принял постулат, что организмы считали, что приобретенные признаки НИКОГДА (точнее очень, очень редко) не передаются, а Лысенко говорил, что могут передаваться иногда (то есть гораздо чаще).

Возможно, что слишком я резко огрубил позицию обеих сторон, для выявления сути разногласий (165). Но на это есть свои причины. Так, Президент АН СССР М.В. Келдыш называл Лысенко и его последователей догматиками. В самом деле, у современников могло сложиться впечатление, что Лысенко не понимал новые молекулярные дела, отставал от времени (84). Но это не так. Эксперименты на дрозофиле успешно продвигались в его институте генетики. Как пишет Назаренко (83), то, что часть теорий Лысенко не были подтверждены в ходе развития генетики – вовсе не является доказательством того, что Лысенко был «псевдоученый».

2.9. ОТРИЦАЛ ЛИ ЛЫСЕНКО НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ И СУЩЕСТВОВАНИЕ ХРОМОСОМ?

То, что Лысенко выступал против «формальной» («нормальной» в терминологии непарадоксального нелжеца) генетики – не более чем миф. Во-первых, сам термин «нормальная» (а что, есть аномальная или патологическая?) генетика – более чем странен, особенно в устах биолога.

Во-вторых, на самом деле, Лысенко выступал не против генетики (как «формальной», так и «нормальной»), а против конкретных научных воззрений, изложенных в работах генетиков Вейсмана и Моргана и их учеников и последователей (так называемый «вейсманизм-морганизм»), причём, как правило, в исполнении отечественных кадров, далеко не всегда адекватном. Что Лысенко неоднократно в своих работах и подчёркивал (94).

Интересно, что в энциклопедии 1936 года Лысенко назван "выдающимся исследователем закономерностей менделизма". Лысенко не отрицал многих положений формальной генетики, признавал наличие хромосом... существование наследственной информации... Об этом говорят его статьи в энциклопедиях.

Противники мичуринской генетики приписывают Лысенко отрицание роли хромосом в передаче наследственной информации, да и вообще существование специфического вещества наследственности и прямое наследование приобретенных признаков. Однако, эти обвинения лживы, в чём можно убедиться по заключительной речи Лысенко на исторической сессии ВАСХНИЛ 1948 г. Лысенко указывает, что не отрицает роли хромосом в передаче наследственных признаков, но считает, что наследственность определяется в гораздо большей степени влиянием на семена всего тела и условий его жизни, чем механической комбинацией генов или «мутациями».

В своих работах и высказываниях Т. Д. Лысенко признавал роль хромосом в наследственности. Он писал: *«Не прав акад. Серебровский, утверждая, что Лысенко отрицает гены. Ни Лысенко, ни Презент никогда существования генов не отрицали. Мы отрицаем то понятие, которое вы вкладываете в слово «ген», подразумевая под последним кусочки, корпускулы наследственности. Но ведь если человек отрицает «кусочки температуры», отрицает существование «специфического вещества температуры», так разве это значит, что он отрицает существование температуры как одного из свойств состояния материи»* (62. С. 195).

А вот слова Лысенко, произнесенные на сессии ВАСХНИЛ:
«Профессор Рапопорт, мы хотим, чтобы вы, цитологи и цитогенетики, поняли только одно. Мы не против цитологических исследований протоплазмы и ядерного аппарата у половых, соматических и каких угодно клеток, в том числе и микробов... Мы признаем, вопреки вашим утверждениям, безусловную необходимость и полную перспективность этих современных методов исследования. Мы, однако, решительно против тех вейсмановских антинаучных исходных теоретических позиций, с которыми вы подходите к своим цитологическим исследованиям. Мы против тех задач, которые вы хотите разрешить с помощью этих методов, мы против ненаучной интерпретации результатов ваших морфологических исследований, оторванных от передовой науки» (49).

Самое интересное в том, что сами формальные генетики не очень-то представляли, а что же такое хромосомы. Например, Кольцов думал, что хромосомы – это очень длинные молекулы белка. Но белки подвергаются катаболизму, деградируют и постоянно обновляются. Значит, неизменяемой наследственной субстанции быть не должно. В течение определенного срока наш организм полностью заменяет свой атомный и молекулярный состав. Значит, нет ничего стабильного и неизменного. Значит, поддержание наследственной информации есть процесс активный, процесс, в котором задействован именно весь организм. Формальные генетики долгое время не признавали существование хромосом у бактерий (см. раздел 9.4).

А теперь позвольте привести другие достаточно длинные тексты про генетику, написанные самим Лысенко. По ним вы сможете судить, отрицал ли он генетику. В 1936 г. Лысенко заявил: "Мы не против использования фактических материалов мировой науки" (103). А вот что писал сам Лысенко в энциклопедии 1946 г. про законы Менделя. Статья была написана для 3-го издания Сельскохозяйственной энциклопедии (том I, слово «Генетика»).—Ред. Впервые опубликовано в 1946 г. МЕНДЕЛИЗМ-МОРГАНИЗМ (Хромосомная теория наследственности)

"Для изложения сущности менделевско-моргановской генетики воспользуемся основными положениями статьи Моргана «Наследственность», опубликованной в США в 1945 г. в Американской энциклопедии (Encyclopedia Americana, 1945 г.). «Начиная с 1883 г. Август Вейсман в ряде статей, которые были

частично умозрительными, однако подкреплялись постоянной ссылкой на наблюдения и опыты, подверг критике господствующую идею о том, что признаки, приобретённые индивидуумом, передаются зародышевым клеткам и могут появиться в потомстве. Во многих случаях было показано, что зародышевые клетки уже на ранних стадиях развития эмбриона отделяются от остальных клеток и остаются в недифференцированном состоянии, в то время как другие клетки, из которых образуется тело индивидуума, дифференцируются. Зародышевые клетки становятся впоследствии основной частью яичника и семенника. Поэтому по своему происхождению они независимы от остальных частей тела и никогда не были его составной частью. Тело защищает и кормит их, но в каком-либо другом отношении на них не влияет (то есть не изменяет.— Т. Л.). Зародышевый путь является неиссякаемым потоком, который в каждом поколении отделяет клетки тела, назначение которых сохранять зародышевые клетки. Все новые изменения сначала возникают в зародышевых клетках и впервые проявляются как признаки у особей, развивающихся из этих зародышевых клеток. Эволюция имеет зародышевую, а не соматическую (то есть телесную.— Т. Л.) природу, как думали раньше. Это представление о происхождении новых признаков в настоящее время принимается почти всеми биологами. Поэтому наследственность обуславливается сохранением в зародышевой плазме тех элементов, как старых, так и новых, которые возникали в ней от времени до времени. Зародышевая плазма представляет собой капитал расы, причём на образование новых особей в каждом поколении расходуются лишь проценты. ...

Мендель открыл подлинный механизм наследственности... Было найдено, что законы Менделя применимы не только к признакам культурных растений и домашних животных, не только к таким внешним признакам, как окраска, но также и к признакам диких животных, к видовым различиям, и к самым основным свойствам живых существ. Менделевский закон расщепления устанавливает, что элементы, которые приносятся двумя родителями потомству, составляют пары и что при образовании зародышевых клеток потомства члены каждой пары отделяются друг от друга таким образом, что каждая зародышевая клетка содержит только по одному члену каждой пары. Например, Мендель скрещивал сорт столового гороха, имеющего зелёные семена, с сортом, имеющим жёлтые семена. Все семена потомства были жёлтыми. Жёлтый доминирует над зелёным. Если растения от этих гибридных семян самоопыляются (или скрещиваются между собой),

они дают как жёлтые, так и зелёные семена в отношении три жёлтых к одному зелёному. Зелёные семена являются чистыми и всегда дают только зелёные семена. Однако было найдено, что жёлтые семена бывают двух родов; часть из них является чистой в отношении жёлтой окраски, всегда дающей только жёлтых потомков, другая часть является гибридной, дающей как жёлтые, так и зелёные семена в отношении три к одному. Семена второго поколения появляются в отношении один чистый жёлтый, два гибридных жёлтых, один чистый зелёный. Мендель отметил, что если исходный зелёный предок привнес элемент зелёной краски, а жёлтый предок—элемент жёлтой окраски, то эти контрастирующие элементы образуют у гибридов пару, члены которой отделяются один от другого (расщепляются) при образовании зародышевых клеток (гамет). В результате половина яйцеклеток будет содержать элемент жёлтой, а половина—элемент зелёной окраски. Точно так же половина пыльцевых зёрен будет содержать элемент жёлтой, а половина—элемент зелёной окраски. Случайные сочетания яйцеклеток и пыльцы дают, таким образом, следующие сочетания: 1 зелёный зелёный; 2 зелёный жёлтый; 1 жёлтый жёлтый.

Второй закон Менделя относится к случаям, когда включаются более одной пары признаков. Было обнаружено, что высокий и низкий рост рас гороха представляет собой контрастирующие признаки, расщепляющиеся таким же образом, как жёлтая и зелёная окраски. Если высокорослая раса с жёлтыми семенами скрещивается с низкорослой расой, имеющей зелёные семена, то расщепление каждой пары не зависит от расщепления другой пары, так что четверть яйцеклеток такого гибрида содержит элементы высокого роста и жёлтой окраски; четверть содержит элементы высокого роста и зелёной окраски; четверть—элементы низкого роста и жёлтой окраски и четверть—элементы низкого роста и зелёной окраски. Точно так же при формировании пыльцы образуются такие же четыре типа гамет. Случайные сочетания яйцеклеток и пыльцы дают 16 комбинаций. Поскольку жёлтый доминирует над зелёным, а высокий над низким, в этом втором (F_2) дочернем поколении будет девять высоких жёлтых; три низкорослых жёлтых; три высоких зелёных; одно низкорослое зелёное. Следовательно, во время созревания зародышевых клеток, когда происходит расщепление членов каждой пары факторов гибрида, разделение каждой пары происходит независимо от другой. В этом состоит второе открытие Менделя, которое может быть названо законом независимого распределения. Мендель показал, что три пары признаков ведут себя таким же образом, то

есть их гены распределяются независимо, и есть основания полагать, что этот закон применим во всех случаях, когда гены, обуславливающие две или более пары признаков, находятся в разных парах хромосом. Но, как будет показано ниже, если гены расположены в одной и той же паре хромосом, их распределение определяется третьим законом наследственности, а именно законом сцепления. Элементы, которые, как предполагается, в некотором смысле представляют наследственные признаки, обычно именуется генами, а термин «генетика», или изучение поведения генов, в современных работах по наследованию заменил старый термин «наследственность» с его многочисленными сопутствующими значениями. О менделевских признаках часто говорят, как об единичных признаках, и иногда предполагают, что ген непосредственно образует каждый такой признак. Однако ясные данные указывают, что так называемый единичный признак представляет собой лишь одно и» многочисленных проявлений действия гена, которое ген может производить всегда совместно со многими, а быть может, со всеми другими генами. Таким образом, зародышевая плазма рассматривается как общая сумма всех генов, совместное действие которых ответственно за каждый признак тела.

Между тем как тело строится взаимодействием веществ, образуемых генами, при образовании зародышевых клеток, гены действуют как независимые единицы, которые собираются в пары, затем расщепляются. Гены, которые расположены в различных парах хромосом, распределяются независимо друг от друга, те же гены, которые расположены в одной хромосоме, оказываются сцепленными. Современные работы по клетке безошибочно указали на тот механизм, при помощи которого осуществляется как расщепление генов, так и распределение хромосом. Каждая клетка тела или незрелая половая клетка содержит двойной набор хромосом (за исключением самцов некоторых групп, у которых отсутствует одна из половых хромосом). Один из членов; каждой пары происходит от отца, другой—от матери. Во время процесса созревания материнские и отцовские хромосомы конъюгируют друг с другом в подобная с подобной. Затем, при так называемом редукционном делении, один из членов каждой пары отходит в одну дочернюю клетку, а другой член—в другую дочернюю клетку. Если хромосомы содержат менделевские гены, то материнские и отцовские гены будут расщепляться во время редукции хромосом при образовании гамет. Однако при редукционном делении не происходит отделения всех материнских хромосом от всех

отцовских как группы в целом, но каждая пара хромосом расщепляется независимо от других пар, вследствие чего дочерние клетки могут получить любой возможный набор из отцовских и материнских хромосом, но всегда лишь один или другой член каждой пары. Это положение полностью удовлетворяет условиям второго закона Менделя о независимом распределении. Но очевидно, если хромосомные нити, как предполагают, являются носителями генов и если, как обычно принимается в настоящее время, нить представляет собой структурный элемент, остающийся неизменным даже в покоящихся клетках, то гены должны наследоваться группами, соответственно числу хромосом. Одним словом, все гены в данной хромосоме должны быть сцепленными между собой. Самые последние данные показывают, что это так и есть, и что число групп сцепленных генов равно числу хромосом. Начиная с 1906 г. число известных случаев сцепления генов неизменно возрастало, и в настоящее время не может быть сомнения относительно того, что это явление представляет собой характерную черту менделевского наследования. На одном примере, у плодовой мушки *Drosophila ampelophila*, было показано, что 200 известных наследственных различий наследуются в четырёх группах, соответственно четырём парам хромосом. Таким образом, менделевский закон расщепления нашёл своё подтверждение в цитологическом механизме редукции в половых клетках, в то время как его закон независимого распределения подтверждается способом распределения хромосом. Впоследствии открытие значения явления сцепления привело все основные свойства наследственности в полное соответствие с хромосомным механизмом. Было найдено, однако, что индивидуальность хромосом, обуславливающая сцепление, не является абсолютной, так как было показано, что члены одной пары иногда обмениваются эквивалентными частями. Но этот обмен подчиняется определённой закономерности и если и усложняет результаты, то ни в коем случае не подрывает общего принципа. У некоторых видов обмен (кроссинговер) имеет место только у самок (*Drosophila*), у некоторых видов — только у самцов (шелкопряд), в то же время у других видов обмен происходит у обоих полов, как у некоторых обоеполюх растений. Наследование пола явилось одним из великих биологических открытий нашего столетия. Было показано, что фактор или факторы пола расположены в особых хромосомах, называемых половыми хромосомами. В некоторых больших группах (млекопитающие, большинство насекомых и т. д.) присутствие двух таких хромосом, называемых X-хромосомами, образует самку; присутствие одной из них образует самца. Таким образом, самка

имеет строение XX, а самец X. При редукционном делении у самки одна X-хромосома элиминируется из яйца, поэтому каждое яйцо содержит лишь одну X-хромосому. У самца имеется только одна X-хромосома, которая при редукционном делении отходит только в одну из двух образованных клеток спермы, в результате чего возникают два класса сперматозоидов. Во время оплодотворения случайные встречи любого яйца с любым сперматозоидом дают два класса индивидуумов, имеющих две X-хромосомы (самки) и одну X-хромосому (самцы). Этот механизм обеспечивает численное равенство полов. В других группах (птицы, бабочки) отношение обратное, самец несёт две X-хромосомы, а самка — одну; следовательно, все сперматозоиды содержат одну X-хромосому, половина яиц несёт только одну X-хромосому, а другая половина лишена её». Таковы основные положения хромосомной теории наследственности в изложении Т. Моргана—основоположника этой теории. ...” Отмечу, что за статьи в энциклопедиях ученым платили хорошие деньги.

А вот другая цитата, показывающая отношение Лысенко к законам Менделя: "Мендель, Грегор Иоганн (1822-84), австр. реакц. биолог. См. менделизм." "Мендель Грегор-Иоганн - 1822-1884. Монах, позднее настоятель монастыря в г. Брюнне (Австрия). Известен своими исследованиями над гибридами гороха. Работа Менделя стала известной с 1900 г., через 34 года после ее опубликования. «Закон» Менделя, - говорит акад. Т. Д. Лысенко, - это закон не биологических явлений, а усредненной, обезличенной статистики. Сам Мендель, как известно, никакого значения не придавал выводам из своих опытов. За это говорит хотя бы то, что как только у Менделя досуга стало меньше, когда его из монахов перевели в игумены, он вообще перестал заниматься игрой с опытами над растениями. Никакого отношения к биологической науке Мендель не имеет. Положения менделизма, развитые не Менделем, а менделистами-морганистами, не дают нам никаких действенных указаний в нашей практической семеноводческой работе». Вейсманисты (менделисты-морганисты) исповедовали так называемые законы Менделя в своих реакционных целях - в целях борьбы против марксистско-ленинского естествознания" (с) именной указатель к изданию 1949 г. книги Мичурина "Итоги 60-летних работ" (80).

И ещё один пример того, что писал сам Лысенко; не его интерпретаторы и перевиратели, а сам. Итак, берем Большую Советскую Энциклопедию. Изд. 2, т. 10, ст. "Генетика" (55).

"Генетика — раздел биологической науки о развитии организмов. Ее можно также назвать разделом науки, изучающей наследственность и ее изменчивость. ... Верно, что хромосомы существуют. В половых клетках число их в два раза меньше, нежели в обычных. При наличии половых клеток с теми или иными хромосомными изменениями из этих клеток получают измененные организмы. Правильно, что те или иные видимые, морфологические изменения данной изученной хромосомы клетки часто, и даже всегда, влекут за собой изменения тех или иных признаков в организме. Доказано, что наличие двух X-хромосом в оплодотворенном яйце дрозофилы обычно решает вопрос выхода из этого яйца самки, а не самца. Все эти факты, как и другие фактические данные, верны..."

Формальные генетики утверждают, что Лысенко отрицал генетику. Но это наглая ложь. Вот текст, написанный Лысенко (20) про вероятность расщепления 3:1 (Приводится обработанная стенограмма доклада на семинаре по вопросам семеноводства (Всесоюзный селекционно-генетический институт, 15 апреля 1938 г.): *"...На самом же деле, мне кажется, никто никогда не наблюдал разнообразия растений гибридного потомства, укладывающегося в схему 3 : 1 так, чтобы на каждые 3 экземпляра с одним каким-нибудь признаком, приходился обязательно один экземпляр с противоположным признаком. Ведь в опытах самого Менделя ни один гибридный куст гороха не давал потомства, разнообразящегося по окраске цветов или по окраске семян в отношении 3:1. Стоит просмотреть фактический материал опытов Менделя, как легко можно увидеть, что даже в потомствах десяти гибридных растений гороха, приведённых в таблицах Менделя, потомство одного растения на 19 жёлтых зёрен имело 20 зёрен зелёных, а потомство другого растения на 33 жёлтых дало только одно зелёное зерно. В потомствах разных растений одной и той же гибридной комбинации наблюдалось разное соотношение типов. Не исключена, конечно, возможность, что в потомстве того или иного гибридного растения может получиться и отношение 3:1, но это будет так же часто или так же редко, как и отношение 4:1, 5 : 1, 50 : 1, 200 : 1 и т. д. В среднем же, конечно, может и бывает (правда, далеко не всегда) отношение 3:1.*

Ведь среднее отношение три к одному получается и генетиками выводится (ими это и не скрывается) из закона вероятности, из закона больших чисел. Ведь известно, что самым распространённым примером для уяснения этой «биологической закономерности» на

уроках генетики является способ подбрасывания двух монет. При этом учащимся советуют под монетами разложить половые клетки (хотя бы гороха) и при каждом подбрасывании монет регистрировать, сколько раз обе монеты упадут решками вверх, сколько раз гербами и сколько раз одна гербом, а другая решкой. Советуют число бросков сделать как можно большим. И действительно, при большом числе бросков получается примерно: 25% из всего числа бросков — выпадение решек, 25% гербов и 50% решек-гербов, то есть, отношение 1:2:1.

Развитие гибридных растений всегда идёт в том из возможных направлений, какому наилучше соответствуют условия данного поля. Всегда при развитии гибридных организмов получается преимущество для развития той или иной возможности данного организма. Генетики говорят, если доминирует, то есть, получается преимущество герба (допустим, что под этим понимается красная окраска цветов гороха), то, следовательно, все те организмы, которые получались при соединении двух половых клеток, одна из которых имела возможность развивать красный цвет, а другая - белый, разовьются с красными цветами. Красноцветковых растений, согласно «биологической» проверке с подбрасыванием монет, будет 50% и 25%, где обе половые клетки несли возможность развития красного цвета; итого 75% красноцветковых и 25% белоцветковых, т. е. отношение 3 : 1. Так должно быть, по глубокому убеждению генетиков, у всех потомств гибридов всей живой природы, где бы и как бы они ни скрещивались и произрастали.

В действительности это, конечно, не только не присуще всей живой природе, но не присуще и гибридам гороха, на котором выведен этот, по меткому замечанию И. В. Мичурина, «гороховый закон». Одним словом, общего между биологической закономерностью и «законом Менделя» ровно столько, сколько есть общего между пяточком и растением гороха. После детального моего наблюдения над поведением растений в семенных питомниках озимых пшениц, в особенности Крымки от внутрисортного скрещивания, я смею утверждать, что никто никогда не наблюдал, чтобы гибридные потомства разных растений одной и той же комбинации все разнообразились в одинаковом отношении $(3 : 1)^n$. Такое отношение можно наблюдать только при большом числе подбрасываний монет или при любом другом явлении, где играет роль только построенная на случайности равная вероятность, где усреднена необходимость.

Мы знаем, что чем труднее идёт скрещивание данных двух форм растений, тем разнообразнее потомство от такого скрещивания. Ведь не зря же в генетике ввели термин «сумасшедшее» расщепление в отношении потомств от трудно скрещиваемых растений. При лёгких же скрещиваниях, например одного сорта пшеницы с другим, потомство получается менее разнообразным. Нетрудно придти к выводу, что, чем биологически больше будет соответствовать при оплодотворении одна гамета (половая клетка) другой, тем более устойчивое, менее разнообразящееся потомство будет получаться в дальнейших поколениях от такого скрещивания. ... Если я резко выступаю против твердыни и основы генетической науки, против «закона» Менделя, подправленного и подправляемого морганистами, так это, прежде всего, потому, что этот «закон» довольно сильно мешает мне в работе, в данном случае мешает улучшению семян хлебных злаков". (конец цитаты)

Следовательно, если прочитать тексты Лысенко, в частности статью "Генетика" в сталинской энциклопедии за 1949 год, то не очень заметно, чтобы эта статья отвергала рациональное зерно западной формальной генетики, хотя многие положения генетики имели после каждого параграфа жесткую критику с точки зрения лысенковского понимания марксизма. В своей статье Лысенко достаточно четко определял границы применимости теории оппонентов. Он признаёт всё то в генетической теории, что было правильным. Например, он признал, что изменение хромосом влечёт изменение наследственности, признал, хотя и с большими оговорками, соотношение 3:1; признал, что Y-хромосома влечёт вылупливание самца...

Его соратники, но не он, могли отрицать гены. В подтверждение – цитата из доклада проф. Турбина на Сессии ВАСХНИЛ (1948 г.): «В связи с этим я попытаюсь напомнить доценту Алиханяну и другим оппонентам академика Лысенко основные факты, которые на наш взгляд полностью подрывают основу генной теории. Это, прежде всего факты из области вегетативной гибридизации, которые показывают, что можно получать гибридные организмы, сочетающие признаки взятых для прививки исходных форм без объединения хромосомных наборов этих исходных форм, а, следовательно, без объединения гипотетических генов, локализованных в парных хромосомах».

Лысенко пишет: "... Частично это объясняется, как уже указывалось, тем, что изменённые участки тела часто вовсе не

включаются или в малой степени включаются в обмен веществ с теми звеньями процесса, в результате которого получают воспроизводящие клетки..." (62. С. 451)... "Половая клетка биологически (а не химически) наиболее сложная. В ней потенциальные наследственные свойства, присущие всему организму, выражены в наибольшей степени, в сравнении со всеми другими клетками организма" (62. С. 470). То есть Лысенко предполагает неравнозначность половых и соматических клеток. Точно так же, как Вейсман, он предполагал, что существует отдельная от сомы наследственная плазма.

Итак, генетику Лысенко не отрицал (более того 25 лет был ее руководителем). Лысенко не был теоретиком. Он хорошо знал генетику, его статьи о генетике в энциклопедиях об этом вопиют. По крайней мере, для уровня вузовского преподавателя, он литературу по генетике знал хорошо.

ГЛАВА 3. ГЕНЕТИКА И МАКАРОНЫ С ОРКЕСТРОМ

"Все это так прямолинейно и перпендикулярно, что мне неприятно" (В.С.Черномырдин).

В данной главе я очень кратко изложу основные положения клеточной теории и молекулярной биологии. Одновременно я проверю, правы ли были формальные генетики, утверждая, что в организме имеется особое наследственное вещество.

Лысенко отрицал особое, независимое от организма, наследственное вещество. Лысенко пишет, что, по его мнению, "в живом теле нет никакого отдельного или особого от тела наследственного вещества". Он считал, что наследуется информация всего организма, а не какого-то гена и был, как вы увидите ниже, прав.

Но, чтобы понять, что формальная генетика не имеет никакого отношения к молекулярной биологии, надо знать основные результаты молекулярной биологии. Однако, если же описать подробно, как функционирует система использования и передачи наследственной информации, то не хватит и 10 томов. Один лишь учебник Льюина "Ген" содержит почти 1000 страниц. Поэтому мне придется в очень и очень популярной форме осветить то, что

сейчас известно в молекулярной биологии и посмотреть, как это соотносится со взглядами Лысенко и формальных генетиков.

Начну я своё расследование с популярного изложения научных вопросов. В своем изложении я буду использовать русский, а не жаргонно-генетический язык и практически откажусь от "латиноидной" терминологии, которая малопонятна для простого читателя. В большинстве случаев все генетические термины я буду переводить на русский. Но предупреждаю, что даже в таком случае понять многие вещи будет не просто.

Сначала о жизни и клетке. Если же определить жизнь, как способность независимо воспроизводить самого себя, то жизнь начинается на уровне клетки. Жизнь это не только копирование информации – инструкции для чего-то нужны. Ни одна органелла клетки, созданная искусственно или выделенная из естественной клетки, вне клетки не может воспроизводить сама себя, а, значит, не является живой. Для этого нужны другие органеллы. Вирусы, как отдельный, не связанный с клетками класс, тогда тоже будут неживые, так как вне клеток и без помощи клеток они жить не способны. Жизнь началась тогда, когда отдельные элементы предшественники клеток объединились в структуру, которая начала воспроизводить сама себя. Я бы дал такое определение жизни: жизнь – активное самоподдержание низкого уровня энтропии в отдельно взятой изолированной структуре.

А что же такое клетка? Сначала отмечу, что все организмы состоят из клеток, как бы кирпичиков живого. Клетку обычно определяют как элементарную единицу живого (7). Упрощенно клетки можно определить как фабрики по самовоспроизводству и самообновлению. Клетка представляет собой систему из множества различных взаимодействующих элементов, которая во всех своих проявлениях выступает как одно, как целое. Клетка единична, уникальна, а значит все клетки организма гомологичны друг другу, подобны своими основными свойствами, в том числе, и строением. Клетка может происходить только из клетки, поскольку только она является элементарной единицей. Клетка структурирована и, следовательно, вся совокупность биохимических реакций в клетке, «канализована» соответствующей структурой. Во-вторых, реальным действующим персонажем в клетке являются не сами макромолекулы (биополимеры), а их комплексы, причем уровень сложности этих комплексов в предельном случае представлен клеточными органеллами. И, наконец, «смысл» существования

клетки заключается в поддержании и воспроизведении самое себя. В Приложении I я дал научно-популярное описание того, как работает фабрика под названием клетка. Замечу, что фабрика эта не проще, чем настоящая фабрика, построенная человеком.

Если же идти по пути аналогий, то клетку можно представить в виде чебурека, заполненного очень концентрированным бульоном с большим количеством желатины. Стенки чебурека, сделаны из теста. В реальности клетка окружена двойным слоем липидов (что такое липиды – см. Приложение I). Внутри очень концентрированного с множеством желатины, разваренного бульона плавают ядро (см. ниже) и другие органеллы, натянуты и постоянно натягиваются вновь толстые канаты (микротрубочки) и средней толщины канаты, более стабильные не разрушающиеся в течение жизни клетки (в клетке таким канатикам соответствуют так называемые промежуточные филаменты) и, наконец, динамичные быстро возникающие и исчезающие тонкие веревки (в клетке это актиновые филаменты). К толстым канатам и веревкам прикреплены маленькие моторчик, которые тянут по канатам мембранные вакуоли, наши макароны, заглушенные с обеих сторон.

Чтобы нагляднее представить себе, как устроено ядро в эукариотических (то есть имеющих ядра) клетках, я предлагаю проделать следующий опыт. Взять обычный надувной шарик и намазать его толстым слоем масла. Затем, взять узкое металлическое или пластиковое кольцо и расположить его приблизительно посередине тела шарика. Затем надо часть шарика, на которой имеется горлышко, перевернуть на ту половину, где расположено его дно. После этого надо вывернутое горлышко завязать прочно ниткой. У нас получается нечто вроде сдутого мяча. Отличие в том, что отверстие, соединяющее внутренность данного вывернутого шарика с окружающим воздухом очень узкое. Используя это узкое кольцо можно в этот шарик с двойными стенками запихать много скрученных двойных бумажных перфолент. Масло между двумя резиновыми листками содержащее просвета ядерной оболочки, а узкое горлышко будет играть роль ядерной поры. Теперь достаточно представить себе, что на самом деле ядерная пора не одна, а их много (хотя они устроены аналогично) и модель ядра готова.

На самом деле, ядерная оболочка образована из двух мембран, образованных каждая двойным слоем липидов. Бислой липидов проницаем для воды, поэтому – то резинка и не подходит. Кроме

того, двойной слой липидов не проницаем для заряженных и крупных частиц, но проницаем для воды. Поэтому шарик ядерной оболочки лучше представить, как сделанный не из резинки, а из макарон. Для мысленного моделирования мембранных органелл, образованных стенкой из двойного слоя липидов, лучше подходит разваренная макаронина, закрытая с обеих сторон. Слой разваренного теста не даст крупинкам муки проникнуть внутрь макаронины, но вода туда проходить может.

Чтобы лучше представить себе, как устроен бислой липидов, возьмите макароны и минуты–полторы варите их в воде, но не до конца. Затем сломайте макаронину и вы увидите, что стенка макаронины снаружи и со стороны просвета образована двумя слоями разваренного теста, между которыми остается слой сухого, ещё не адсорбировавшего воду теста. Разваренные слои теста будут моделировать гидрофильные головки липидов, расположенные снаружи от двойного слоя гидрофобных цепей жирных кислот, которые в нашем случае представлены одним слоем сухого теста.

Если идти по пути тех же макаронных ассоциаций, то пластинчатый комплекс Гольджи, который ответственен за присоединение к белкам сахарозных остатков и за сортировку по предназначению транспортируемых в клетке белков, может быть представлен в виде раздутых, а затем сдавленных макаронины, которые приобрели форму плоских дисков. Большие заглушенные с обеих сторон, сплюснутые и имеющие форму дисков макаронины располагаются в виде стопок, то есть один диск положен на другой диск того же самого размера и формы. Диски сложены в стопки. Всего в стопке бывает 5–8 дисков, но это число варьирует в зависимости от клетки. Это и есть диктиосома или пластинчатый комплекс Гольджи.

С точки зрения наших макаронных моделей, клетка бактерий – это огромная макаронина, с заглушенными концами и заполненная очень концентрированным бульоном (например, с большим количеством желатины). Снаружи макаронина либо окутана снаружи слоем ваты, которая образует клеточную стенку (модель так называемой Грам–положительной бактерии).

Грам–отрицательные бактерии слоя ваты не имеют. Внутри макаронины плавают скомканная двойная спираль бумажной компьютерной перфоленты (Более подробное научно–популярное

описание особенностей строения клеток растений и бактерий читатель найдет в Приложении I.17).

3.1. ОСТАТКИ ФОРМАЛЬНОЙ ГЕНЕТИКИ

А теперь давайте проследим путь, который проходит наследственная информация от последовательности нуклеотидов до проявления признака.

В начале позволю себе привести длинную цитату из книги Докинса (28), чтобы описать основные представления формальной генетики. Как образно пишет Докинс, *"молекула ДНК представляет собой длинную цепь из строительных блоков, которыми служат небольшие молекулы — нуклеотиды. Подобно тому, как белковые молекулы — это цепи из аминокислот, ДНК — это цепи из нуклеотидов. Молекула ДНК слишком мала, чтобы ее можно было увидеть, но ее точная структура была установлена с помощью остроумных косвенных методов. Она состоит из пары нуклеотидных цепей, свернутых вместе в изящную спираль — ту самую «двойную спираль», «бессмертную спираль». Нуклеотидные строительные блоки бывают только четырех типов, сокращенно обозначаемых буквами А, Т, Ц и Г. Они одинаковы у всех животных и растений. Различна лишь их последовательность. Блок Ц из ДНК человека ничем не отличается от блока Ц улитки. Но последовательность строительных блоков у данного человека отличается не только от их последовательности у улитки. Она отличается также, хотя и в меньшей степени, от последовательности блоков у любого другого человека (за исключением особого случая — однояйцовых близнецов).*

Наша ДНК обитает в нашем теле. Она не сконцентрирована в какой-то одной части тела, но распределена между всеми клетками. Тело человека состоит в среднем из 10^{15} клеток и, за известными исключениями, которыми мы можем пренебречь, каждая из этих клеток содержит полную копию ДНК, свойственной данному телу. Эту ДНК можно рассматривать как набор инструкций, записанных с помощью нуклеотидного А, Т, Ц, Г — алфавита и указывающих, как должно строиться тело. Представим себе громадное здание, где в каждой комнате стоит шкаф, содержащий созданные архитектором чертежи, по которым это здание строилось. В клетке таким «шкафом» служит ядро. «Чертежи» для человеческого тела составляют 46 томов; у других видов число томов иное. Эти «тома» называются хромосомами. Под микроскопом они имеют вид длинных

нитей, в которых в определенном порядке расположены гены. Нелегко, да и, вероятно, даже бессмысленно, решать, где кончается один ген и начинается другой. К счастью, как мы вскоре увидим, здесь это не имеет значения.

Молекулы ДНК несут две важные функции. Во-первых, на их основе белки создают их точные копии. Такое копирование происходило непрерывно с тех пор, как возникла жизнь, и надо сказать, что молекулы ДНК достигли в этом совершенства. Взрослый человек состоит из 10^{15} клеток, но в момент зачатия он представлял собой всего одну клетку, наделенную одной исходной копией «чертежей». Эта клетка разделилась на две, причем каждая из возникших двух клеток получила свою собственную копию чертежей. В результате последовательных делений число клеток увеличивается до 4, 8, 16, 32 и т.д. до миллиардов. При каждом делении содержащиеся в ДНК чертежи точно копируются, практически без ошибок.

Говорить о дупликации ДНК — это полдела. Но если ДНК действительно представляют собой чертежи для построения организма, то, как эти планы реализуются? Как они переводятся в ткани организма? Это подводит меня ко второй важной функции ДНК. Она косвенно контролирует изготовление молекул другого вещества — белка. Гемоглобин, упоминавшийся в гл. 2, — всего одна из огромного множества белковых молекул; закодированная в ДНК информация, записанная с помощью четырехбуквенного нуклеотидного алфавита, переводится простым механическим способом на другой, аминокислотный, алфавит, которым записывается состав белковых молекул.

Если два гена, подобно генам карих и голубых глаз, — конкуренты, стремящиеся занять одно и то же место в данной хромосоме, их называют аллельными друг другу, или аллелями. Для наших целей слово «аллель» — синоним слова «соперник». Представим себе том чертежей в виде скоросшивателя, так что листы можно вынимать и менять местами. В каждом томе 13 должен быть лист 6, но существует несколько возможных листов 6, которые могли бы оказаться в скоросшивателе между листами 5 и 7. Один из них диктует «голубые глаза», другой возможный лист — «карие глаза». В данной популяции могут быть и другие варианты, которые диктуют другие глаза, например зеленые. Так, место листа 6 в 13-х хромосомах, разбросанных по всей популяции, может занимать любой из полудюжины альтернативных аллелей. У каждого же данного человека имеется только две хромосомы, соответствующие

тому 13. Поэтому в месте, отведенном листу 6, у него может быть максимум два аллеля. Это могут быть две копии одного и того же аллеля, как у голубоглазого индивидуума, или же любые два аллеля из полудюжины альтернатив, имеющих в популяции в целом.

Как было сказано выше, чертежи для построения тела человека составляют 46 томов. На самом деле это свехупрощение. Правда довольно причудлива. Эти 46 хромосом состоят из 23 пар хромосом. Можно было бы сказать, что в ядре каждой клетки хранятся два альтернативных набора по 23 тома чертежей в каждом. Назовите их том 1а и том 1б, том 2а и том 2б и т.д. до тома 23а и тома 23б. Конечно, цифры, используемые мною для обозначения томов, а затем листов, совершенно произвольны.

Мы получаем каждую хромосому в целостности и сохранности от одного из наших двух родителей, в семеннике или яичнике которых она была собрана. Тома 1а, 2а, 3а, поступают, скажем, от отца. Тома 1б, 2б, 3б, ... поступают от матери. Это очень трудно осуществить на практике, но теоретически можно разглядеть под микроскопом в любой из клеток человека 46 хромосом и отделить 23 материнские хромосомы от 23 отцовских.

Парные хромосомы не проводят всю свою жизнь, физически соприкасаясь или даже находясь поблизости одна от другой. Почему в таком случае их называют «парными»? А потому, что каждый том, полученный от отца, можно считать, лист за листом, прямой альтернативой одного определенного тома, полученного от матери. Например, 6-й лист тома 13а и 6-й лист тома 13б могут касаться цвета глаз; возможно, в одном значится «голубые», а в другом «карие».

Иногда эти два альтернативных листа бывают идентичны, а иногда, как в нашем примере с цветом глаз, они различаются. Что же делает тело, если они дают противоречивые «рекомендации»? Решения могут быть разными. Иногда одна инструкция перевешивает другую. Если это касается цвета глаз у человека, то глаза будут карие: инструкции, детерминирующие голубые глаза, при построении тела останутся без внимания, хотя это не препятствует их передаче последующим поколениям. Ген, который игнорируется, таким образом, называется рецессивным, а противостоящий ему ген — доминантным. Ген карих глаз доминирует над геном голубых глаз. Глаза человека будут голубыми только в том случае, если обе копии соответствующего листа

единодушно рекомендуют голубые глаза. Гораздо чаще в тех случаях, когда два альтернативных гена не идентичны, это приводит к своего рода компромиссу — тело создается по промежуточному или даже совершенно иному плану..." (конец цитаты)

Казалось бы очень краткая и понятная каждому выжимка из сведений, излагаемых в учебниках. Но на самом деле многое здесь уже устарело, а многое изначально было не верным. Поэтому я мне пришлось дать более современную трактовку о наследственной информации.

3.2. МОЛЕКУЛЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ПЕРФОЛЕНТЫ

Для того, чтобы лучше понять, что такое ДНК, нуклеотиды, как организована цепь ДНК, как она упакована, как можно представить ДНК и весь процесс считывания и перевода наследственной информации на другие ее носители, то я предлагаю следующую аналогию. Если предельно упрощать, то ДНК похожа на бумажную перфоленту, которую раньше использовали для загрузки старых ЭВМ или компьютером. Перфолента делалась из прочной бумаги, почти картона. Рулон перфоленты вставлялся в считывающее устройство компьютера и компьютер регистрировал разное количество дырочек, получая дискретную информацию о программе. В рамках нашей аналогии перфоленты будут играть роль нитей ДНК (более подробно и научно я описал особенности процесса переработки информации в Приложении II).

Итак, представим себе, что ДНК есть скрученная перфолента, составленная из двух лент. На каждой перпендикулярно длине нанесены две или три дырочки, но под разными углами.

В дырки вставлены либо трубочки, либо штырьки, соответственно чуть меньшие по диаметры и входящие в трубочки. Тогда аденин будет кодироваться двумя дырками, в которые вставлены трубочки, а тимидин двумя дырками, в которые вставлены штырьки. Гуанин будет иметь вид трех дырочек с вставленными в них трубочками а цитозин три дырки со штырьками. Штырьки и трубочки расположены чуть под углом, так, что штырьки тимидина не могут быть вставлены в две трубочки гуанина.

Бумажная двойная перфолента ДНК, если она просто лежит в виде клубка, занимает очень большое пространство. Поэтому клетка ее наматывает на гантельки гистонов. Гантельки затем упаковываются

в более крупные спирали, а из спиралей уже формируются хромосомы.

Запомните! Переписывание информации с ДНК на ДНК – это РЕПЛИКАЦИЯ. Переписывание информации с ДНК на РНК – это ТРАНСКРИПЦИЯ. Переписывание информации с мРНК на белок – это ТРАНСЛЯЦИЯ.

Как идет считывание информации и копирование ДНК? Скрученная перфолента расплетается и по одной из лент движется небольшая машинка, синтезирующая свою бумажную перфоленту. Машинка как бы пальпирует, сколько дырочек на данном участке перфоленты и она синтезирует свою перфоленту, выбивая на своей перфоленте то количество дырочек, которые соответствует дырочкам на перфоленте ДНК.

При переносе информации на РНК есть одна особенность – один нуклеотид заменен на другой, где вместо трех длинных трубочек на одном из нуклеотиде имеется две длинных и одна короткая. Кроме того перфолента РНК более неровная по краю где две ленты склеиваются, что делает склейку менее прочной. Поэтому при склеивании таких двух перфолент РНК двойная спираль оказывается менее прочной в местах склейки.

В ядре имеются специальные белковые машинки, которые считывают информацию с ДНК и склеивают новую молекулу незрелую мРНК из кусочков компьютерной перфоленты. В процессе прочтения эта машинка создает точную копию слов на ДНК из кусочков-мономеров РНК. Белковая машинка, совершающая транскрипцию, начинает свое чтение и склеивание магнитной перфоленты именно с участка, где записана информация, что именно это есть начало гена, то есть с промотора.

После того, как получена комплементарная перфолента, то есть предшественник матричной РНК (раньше ее называли информационной РНК). Она выйти из ядра не может, так как в ней много участков, которые не несут информации, как на твердом диске компьютера, где файл записывается на разных участках. Эти участки, не несущие полезной информации, надо вырезать. Поэтому перфолента РНК захватывается другой машинкой-сплайсомой и она, исходя из известных ей кодов, находит начало участка с шумом (этот участок называется интроном). Затем машинка захватывает еще несколько белков и довольно-таки сложным образом сначала

отрезает ненужный участок, а потом склеивает остатки перфоленты РНК так, чтобы не сдвинулся порядок считывания. Если его сдвинуть на один нуклеотид, то бишь, на один ряд перфораций, то будет совсем другой белок.

Итак, после того, как получена перфолента мРНК, она метится особым образом (например, условно – красной краской), чтобы она могла выйти из ядра, а затем к обеим ее концам присоединяют некие головки, которые оберегают ленту мРНК от атак ферментов, стремящихся всю ленту порезать на части.

Такую обработанную и помеченную одиночную шероховатую перфоленту (модель мРНК) ядерные поры выпускают в цитоплазму и она склеивается с одной из двух составных частей рибосомы.

3.3. КАК СИНТЕЗИРУЕТСЯ БЕЛОК?

Синтез всех белков происходит в цитоплазме. Если мы представим цепь нуклеотидов ДНК в виде двойной закрученной картонной компьютерной перфоленты, склеенной из отдельных кусочков, а РНК – в качестве одиночной перфоленты, но с более шероховатым краем, то цепь аминокислот можно представить в виде магнитной ленты. В цитоплазме есть особые машинки, рибосомы, переписывающие информацию с бумажной перфоленты мРНК на другую магнитную ленту. Но никогда информация не может быть переписана с магнитной ленты на перфоленту, так как с одной магнитной ленты можно написать миллионы перфолент.

Рибосома – это машинка, которая склеивает уже не бумажную перфоленту, а магнитную ленту – цепь аминокислот. Для записи информации на магнитной ленте уже можно использовать 20 букв, то есть 20 аминокислот. Но вариантов перфораций на бумажной ленте только 4. Поэтому каждая буква магнитной ленты полипептида кодируется 3 буквами на бумажной перфоленте ленте мРНК.

После того как в цитоплазму попадает перфолента мРНК, она встречается с половинкой рибосомы и временно склеивается с первой частичкой рибосомы, а потом уже к ней приклеивается вторая частичка рибосомы. В результате образуется полноценная машинка для переноса информации с бумажной перфоленты на магнитную ленту. Синтез белка всегда начинается с его азотсодержащего конца.

Рибосома пальпирует количество дырочек в первых трех рядах и активируется. К ней подплывают дощечки в виде кленовых листиков, которые связаны с аминокислотой, то есть с кусочком магнитного пластика. На конце листика имеется код из трех перфораций. Если один из концов листика соответствует дырочкам на бумажной перфоленте мРНК, то листик захватывается рибосомой. Затем рибосомой подвигается на три ряда дырочек вдоль перфоленты. Она снова пальпирует следующие три ряда дырочек и снова активируется. Опять вокруг плавают кленовые листики. Они тыкаются в рибосому и идет проверка, нет ли соответствия столбиков и трубочек на перфоленте столбикам и трубочкам на кончике листика.

Если соответствие есть, то кусочек магнитного пластика, сидящий на кленовом листике транспортной РНК, приклеивается к кусочку пластика, который прикреплен ко второму кленовому листику. При этом первый кленовый листок транспортной РНК освобождается от захвата рибосомой и отплывает, но уже без своего кусочка магнитного пластика. Таким образом, у нас получилось уже цепь магнитной ленты из двух кусочков магнитного пластика. Далее все повторяется снова и снова и наша магнитная лента увеличивается в длину.

Генетический код работает следующим образом. На бумажной перфоленте каждая аминокислота (то есть кусочек магнитной ленты) записана комбинацией 3 из 4 возможных комбинаций трубочек и штырьков. Если, например, в кодоне три трубочки, то в машину открывается дверка для грузовичка, перевозящего аминокислоту аланин; если три круга, то фенилаланин и т.д.

После того, как рибосома передвинется на определенное число шагов по перфоленте мРНК к началу той же перфоленты может прикрепиться другая рибосома, которая будет склеивать свою магнитную ленту. Так возникает полисома. Она имеет вид РНК перфоленты, на которой сидят несколько машинок-рибосом, состоящих из нанизанных на РНК перфоленту двух или более частичек, от которых вытягиваются в сторону склеивающиеся магнитные ленты.

Можно сказать, что грузовичок с транспортной РНК, въезжает во двор, сгружает аминокислоты и ее приваривают в виде сегмента цепи к формирующейся огромной подвижной цепи. Эта гнущаяся

цепь и есть белок. Грузовички – это транспортные РНК, двор – это рибосома.

Если склеенный участок магнитной ленты содержит сигнал, который позволяет этому участку приклеиться к белку, называемому Сек61п, встроенному в мембрану эндоплазматической сети, то рибосома со своей магнитной лентой захватывается белком Сек61п и тогда начальный участок магнитной ленты проникает через гидрофильный канал, который белок Сек16п вместе с другими белками образует сквозь двойной слой липидов мембраны эндоплазматической сети.

После того как магнитная лента проникла в просвет внутрь сети, специальный белок отрезает начальный ее кусочек, тот, где записана сигнальная информация и уже магнитная лента свободной болтается внутри ретикулума. Рибосома медленно склеивает магнитную ленту и лента вдвигается в просвет.

После окончания синтеза, когда на перфоленте мРНК появляется несколько триплетов, то есть троек из рядов перпендикулярных перфораций, не кодирующих ни одну из аминокислот, рибосома распадается и магнитная лента оказывается в просвете эндоплазматической сети. Если же перфолента мРНК не содержит сигнального участка, то магнитная лента остается в цитоплазме и образует цитоплазматический белок.

Куски магнитной ленты, не имеющие намагниченных участков, задерживаются внутри стенки макаронины и оказываются с ней связаны навсегда. Один кусок магнитной ленты обращен в цитоплазму, то есть в бульон, а другой – внутрь макаронины. Та часть ленты, которая не имеет намагничивания, остается внутри стенки макаронины, и свертывается в трубочку.

Как полимеризуются аминокислоты, можно представить в виде работы детского магнитного конструктора ГеоМаг. Элементы геомага представляют собой магнитные металлические столбики. Они склеиваются под воздействием магнитного поля. Шарики могут присоединяться сбоку на столбик. Это как добавочные группы аминокислот. Эти элементы придают аминокислотам особые свойства, как, например, триптофан. Если нет шарика, то глицин и другие простые аминокислоты, если есть большой шарик, то триптофан или фенилаланин. Шарик приклеен к столбику силами

магнитного поля. Шарик моделирует боковой вырост аминокислот. Именно этот вырост определяет свойства аминокислоты.

Далее магнитная лента должна быть упакована. Для этого используются уже упакованные магнитные ленты, специализированные на этой работе. Они помогают магнитной ленте образовать правильный клубок.

Далее клубки, образованные магнитными лентами должны подвергнуться изменениям. От некоторых отрезаются небольшие ненужные участки. К другим – приклеиваются кусочек за кусочком более толстые магнитные ленты полисахаров. Кусочки широкой магнитной ленты приклеиваются и отрезаются специальными клубками из магнитных лент – гликолитическими ферментами. Делается это либо в эндоплазматической сети, либо в пластинчатом комплексе.

Приклеивание начального участка широкой магнитной к скрученному клубку только что склеенной узкой магнитной ленты происходит в эндоплазматической сети. Затем секретлируемый белок, то есть клубок магнитной ленты транспортируется в пластинчатый комплекс Гольджи и там широкая магнитная лента достраивается (доклеивается).

Чтобы выйти из эндоплазматической сети, клубок магнитной ленты должен пройти контроль на правильность трехмерной упаковки. Для этого есть специальные белки, которые проверяют, какие аминокислоты и моносахара торчат наружу. Если все правильно, то белок выходит. Если тест пройден, то белок транспортируется по направлению к пластинчатому комплексу Гольджи.

Итак, в данном разделе я очень кратко, с привлечением легко понимаемых (с моей точки зрения) и легко представляемых и наглядных моделей и аналогий описал основные понятия цитологии. Думаю, что после их прочтения читатель готов перейти к описанию механизмов наследования. Более подробно и научно механизмы наследования изложены в Приложении II.

3.4. КОМПЛЕМЕНТАРНОЕ СКЛЕИВАНИЕ (ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ИЛИ ГИБРИДИЗАЦИЯ) МОЛЕКУЛ РНК

"Не надо объяснять непонятное неизвестным" (Н.В. Тимофеев-Ресовский — из частных бесед и выступлений).

А теперь о том, что не входит в современные учебники и Википедию. Знаете ли вы, что один и тот же белок может быть получен на основе миллионов разных генов, самых разнообразных последовательностей нуклеотидов ДНК, у которых общими точками являются кодоны метионина и триптофана. Следовательно, одного и того же человека можно клонировать и получать абсолютно идентичные фенотипы на основании десятков и сотен генотипов.

А теперь вопрос на засыпку – напишите белки, которые зашифрованы следующими последовательностями нуклеотидов в РНК, которая комплементарна соответствующим участкам ДНК.

1. УУУ ЦУЦ ЦЦУ ЦГУ УАУ ГУУ
2. УУЦ ЦУУ ЦЦЦ ЦГЦ УАЦ ГУЦ
3. УУУ ЦУЦ ЦЦУ ЦГА УАУ ГУА
4. УУЦ ЦУУ ЦЦЦ ЦГА УАЦ ГУА
5. УУУ ЦУЦ ЦЦУ ЦГГ УАУ ГУГ
6. УУЦ ЦУУ ЦЦЦ ЦГГ УАЦ ГУГ
7. УУУ ЦУЦ ЦЦУ ЦГЦ УАЦ ГУЦ
8. УУЦ ЦУУ ЦЦЦ ЦГУ УАУ ГУУ

В качестве подсказки приведу выдержку из таблицы кодонов
ГУЦ–Валин, УУУ–Фенилаланин, УАУ–Тирозин, ЦЦУ–Пролин,
ЦГЦ–Аргинин, ЦУУ–Леуцин, ЦГУ–Аргинин, ГУГ–Валин,
УУЦ–Фенилаланин, ГУА–Валин, ЦЦЦ–Пролин, ЦГГ–Аргинин,
УАЦ–Тирозин, ЦУЦ–Леуцин, ЦГА–Аргинин, ГУУ–Валин, АУА
Метионин, ААУ Аспаргин

После кропотливой работы в качестве рибосомы вы с удивлением обнаружите, что эта последовательность нуклеотидов кодирует один и тот же полипептид: Фенилаланин– Леуцин– Полин– Аргинин– Тирозин– Валин. И я еще привел не все возможные комбинации нуклеотидов, которые дают один и тот же белок.

Поэтому, если в нуклеотидной последовательности РНК участок УУУ ЦУЦ ЦЦУ ЦГУ УАУ ГУУ заменит на УУЦ ЦУУ ЦЦЦ ЦГЦ УАЦ ГУЦ, то согласно формальной генетике вообще ничего не произойдет. Если же учесть, что аминокислота тирозин гомологична аминокислоте фенилаланин, а аргинин – лизину и гистидину..., то количество подобных совершенно не видимых исследователю на уровне белка замен увеличивается на порядок. Итак, создание комплементарной цепи мРНК можно продемонстрировать на примере модели нескольких цепей нуклеотидов, которые дают абсолютно один и тот же белок.

Задумывались ли вы над таким вопросом – сколько генов могут кодировать белок вазопрессин или инсулин? Или сколько наборов генов можно найти, чтобы в результате клонирования получился абсолютно такой же организм, как ваш? Так вот ответ – тысячи, а часто миллионы совершенно разных последовательностей нуклеотидов могут кодировать один и тот же белок и не меньшее число наборов генов могут кодировать один и тот же набор белков, который мы называем организмом.

Все дело в том, что генетический код является вырожденным. Я бы лучше использовал слово размытый (подробнее см. Приложение II.11). Размытость генетического кода приводит не только к ситуации, когда один и тот же белок, состоящий абсолютно из одних и тех же аминокислот, может кодироваться тысячами, а иногда миллионами различных последовательностей ДНК... Все дело в том, что одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими кодонами. Например, три гомологичные, то есть взаимозаменяемые и важнейшие с точки зрения функции белка аминокислоты с преимущественно щелочными свойствами: аргинин, лизин и гистидин кодируются 10 разными триплетами нуклеотидов. Раз так, то семейство генов, кодирующих один и тот же белок можно представить в виде пучков разных нуклеотидных последовательностей сходящихся к одному и тому же кодону в местах, где у белка имеются метионин и триптофан. Метионин всегда начинает последовательность полипептидной цепи. Они оба кодируются лишь одним кодоном.

Поясню данную мысль следующим примером. Возьмем, например, условный белок, составленный из следующих аминокислот: метионин, пролин, аспарагин, аспарагиновая кислота, серин, глицин, глицин, глицин, глицин, глицин, глицин, изолейцин, аргинин, триптофан, лейцин, треонин

Этот условный белок может быть получен путем трансляции с множества генов. Приведу лишь два таких гена из множества возможных.

1)

ГЦА-ТТЦ-ГГТ-АГЦ-ЦТА-ААГ-ААЦ-ААА-ААТ-ААЦ-ААГ-ГЦЦ-ТАА-УГ
Г-ТЦТ-ГТТ

2)

ГЦА-ТАГ-ЦГТ-ТЦЦ-ГТА-ААА-ААА-ААГ-ААЦ-ААТ-ААГ-ГЦТ-ТАГ-УГГ
-ТЦЦ-ГТА

Почему же мы не находим в литературе множества генов, кодирующих один и тот же белок? Дело в том, что цепь РНК тоже способна образовывать двойные цепи, хотя они и менее стойки, чем таковые из двух нитей ДНК. Вот лишь один из примеров.

Цепь ДНК

А-Т

Т-А

Г-Ц

Ц-Г

Транскрипция: ДНК--> РНК

А- У

Т- А

Г- Ц

Ц- Г

Склеивание двух цепей РНК

У-А

А-У

Г-Ц

Ц-Г

Подобная вариабельность генов для одного и того же белка легко ведет к тому, что получаемая в результате созревания предшественника мРНК может давать склеивание внутримолекулярное или гетеромолекулярное (между разными молекулами). Если в двух мРНК имеются подобные комплементарные участки, то возможно склеивание этих участков.

Цепь РНК тоже способна образовывать двойные скрутки, хотя они и менее стойки, чем таковые из двух нитей ДНК. Если в двух мРНК имеются подобные комплементарные участки, то будет склеивание, гибридизация. Вопрос, насколько длинным должен быть участок склейки, чтобы склейка двух мРНК была настолько прочной, что стала бы мешать работе всей системы? Поэтому во время естественного отбора идет отбор целостных комбинаций генов, а не отдельных генов. Как подбираются наборы белков и РНК, пока не ясно. После несмысловой мутации требуется согласование генотипов. Что это значит?

Многие считают, что будто бы мРНК защищена от самосклеивания. Однако широкое внедрение метода интерферирования малых РНК доказало, что мРНК не защищены от взаимодействия с гибридизирующими РНК молекулами. Никто пока не описал защитных белков, которые присоединяются к мРНК с целью ее защиты от такого склеивания (по крайней мере я не нашел таких работ в современной литературе).

В цитологической литературе обычно склеивание двух цепей нуклеиновых кислот обозначают словом гибридизация. Слово гибридизация мне лично не очень нравится, так как оно уже имеет несколько значений ("замазано разнозначием"). В русском языке слово гибридизация имеет несколько значений.

1. Гибридизация (скрещивание) чистых гомозиготных пород или сортов или видов.
2. Вегетативная гибридизация. Пересадка одного растения на другое (привоя на подвой).
3. Гибридизация ин ситу (*in situ*) (см. Приложение II.21).
Микроскопический и биохимический метод определения известной последовательности нуклеотидов.
4. Гибридизация соматическая – создание клеточных гетерокарионов.
5. Молекулярная гибридизация ин виво (интерференция РНК, склеивание комплементарных участков мРНК и, видимо, других РНК. С другой стороны, склеивание малой РНК с мРНК называют интерференцией.

Поэтому чаще всего я буду употреблять термины склеивание, интерференция и гибридизация нуклеиновых кислот. По аналогии с термином гибридизация ин ситу можно использовать термин гибридизация ин виво (*in vivo*).

Так как мРНК считывается на рибосоме кодон за кодоном, она не должна складываться в стабильную третичную структуру. Вроде бы спариванию оснований (гибридизации) цепочек мРНК препятствуют белки, ассоциированные с мРНК. Насколько надежно они защищают от гибридации не совсем ясно из-за различного объема информации, которую могут нести мРНК, РНК этого типа сильно варьируют по размерам.

Поскольку молекула мРНК как следует не предохранена ни от свертывания, но от контакта с другими молекула мРНК, то возможны ситуации, когда возникает склеивание (гибридизация, интерференция) внутри молекулы мРНК, или гибридизация (по-другому – интерференция) данной мРНК с мРНК другого белка. Склеивание мРНК может быть также между интронами уже в ядре, склеивание между экзонами может происходить и в ядре и в цитоплазме.

Возможны следующие варианты склеек: внутримолекулярные (внутри одной мРНК) параллельные склейки с образованием спиралей, внутримолекулярные антипараллельные склейки в виде шпилек, межмолекулярные (между двумя мРНК) параллельные и антипараллельные склейки.

Склеивание РНК может быть сплошное и с перерывами. Сплошная внутримолекулярная и межмолекулярная гибридизация может быть параллельная, когда обе склеивающиеся молекулы или участки одной и той же молекулы направлены в ту же сторону, и антипараллельная, когда участки направлены в противоположные стороны.

Несплошное – с маленькой или в большой петлей только на одной молекуле или с петлями на обеих сторонах: маленькими, большими и разными по размеру с той и другой стороны. Может быть такая ситуация, когда одна комплементарная часть гибридирующихся молекул или частей одной молекулы мРНК прямая, вторая может содержать петлю, в зависимости от длины петли. Склейка в таком виде будет менее прочной и, следовательно, функциональный эффект от склейки будет варьировать.

Может быть склеивание с петлей, как встречная застежка молния, с образованием шпильки, склейки молекул РНК могут быть с включением петли: петлеобразные, как застежка молния, где замки

направленные друг против друга и между ними образуется расхождение застёжки-молнии.

Вообще эффект от склеивания мРНК (зрелых и незрелых) зависит от длины комплементарных (способных к склеиванию) участков (числа комплементарных нуклеотидов) и их положения в молекуле незрелой и зрелой мРНК. Если длина комплементарных участков небольшая, то склеивание очень слабое. А значит, краткосрочное. Скорее всего, склейка размеров в один или несколько нуклеотидов может быть разорвана во время синтеза белка при трансляции. Если очень длинная, то очень трудно сопоставить правильно, следовательно, эффективность склеивания снижается. При длине 20–25 нуклеотидов эффективность максимальная. Если длина комплементарной склейки достигает 20 и более нуклеотидов, то прочность склейки становится значительной и склеенные участки не позволяют рибосоме передвигаться вдоль мРНК. Синтез белка останавливается.

После склеивания двух мРНК в ядре они, видимо, не могут выйти из ядра. Точно также возникают проблемы экспорта мРНК из ядра, если в ней произошло внутримолекулярное склеивание.

Однако вернемся к нашим генам, кодирующим один и тот же белок. Первый ген даёт следующую последовательность нуклеотидов в мРНК

1) АУГ–ЦЦУ–ААЦ–ГАУ–УЦГ–ГГА–ГГУ–ГГГ–ГГЦ–ГГУ–ГГА
–АУЦ–ЦГА–УГГ–ЦУУ–АЦГ

Второй даёт совершенно другую мРНК

2) АУГ–ЦЦГ–ААУ–ГАЦ–УГУ–ГГГ–ГГА–ГГУ–ГГГ–ГГЦ–ГГУ
–АУА–ЦГЦ–УГГ–ЦУЦ–АЦЦ

В первой мРНК последовательности:

АУГ–ЦЦУ–ААЦ–ГАУ–УЦГ

АУЦ–ЦГА–УГГ–ЦУУ–АЦГ

вроде бы не комплементарны друг другу. Однако они становятся комплементарны друг другу, если их наложить друг на друга в противоположных направлениях.

АУГ ЦЦУ ААЦ ГАУ УЦГ

ГЦА УУЦ ЦЦУ АГЦ ЦУА

Следовательно, если мРНК изогнуть в области расположения нескольких гуанинов, то возникнет внутренняя гибридизация и информация с данной мРНК не может быть превращена в белок.

Проверьте. Последовательности в одинаковом направлении:

АУГ–ЦЦГ–ААУ–ГАЦ–УГУ
АУА–ЦГЦ–УГГ–ЦУЦ–АЦЦ

После поворота:

АУГ ЦЦГ ААУ ГАЦ УГУ
ЦЦА ЦУЦ ГГУ ЦГЦ АУА

Второй ген таким дефектом не страдает.

Следующие два белка будут подвергаться гибридизации – склеиваться своими хвостовыми отделами.

1) АУГ–ЦЦУ–ААЦ–ГАУ–УЦГ–ГГА–ГГУ–ГГГ–ГГЦ–ГГУ–ГГА
–АУЦ–ЦГА–УГГ–ЦУУ–АЦГ

2) АУГ–ЦЦГ–ААУ–ГАЦ–УГУ–ГГГ– ГГА– ГГУ–ГГГ–ГГЦ–ГГУ –
ГЦА–УУЦ–ЦЦУ–АГЦ–ЦУА

Так как мРНК считывается на рибосоме кодон за кодоном, она не должна складываться в стабильную третичную структуру. Вроде бы спариванию оснований (гибридизации) цепочек мРНК препятствуют белки, ассоциированные с мРНК. Насколько надежно они защищают от гибридизации не совсем ясно. То, что защита от склеивания довольно слаба, свидетельствует широкое использование в исследованиях так называемых малых интерферирующих (взаимодействующих) молекул РНК. Склеивание цепей РНК происходит, скорее всего, уже после разделения длинной цепи незрелой мРНК, полученной с оперона ДНК на отдельные мРНК.

Внутримолекулярные гибридизации РНК важны для образования рибозимов и транспортных РНК. Здесь отбор как раз и шел по подбору таких склеиваний. Каков уровень склеивания цепочки нуклеотидов между двумя мРНК не ясно. В цитоплазме имеется масса малых молекул РНК, которые могут связываться с мРНК, но не так сильно. Комплементарные нити мРНК для разных белков могут склеиваться. Длина склеиваемых участков и прочность их

склеивания зависит от комплементарности цепочек нуклеотидов РНК. Склеивание (гибридизация) двух нуклеотидов слишком непрочное для того, чтобы противостоять энтропийной растворимости молекул силы сцепления становится определенной при наличии сцепления 20 и более нуклеотидов. Думаю, что мРНК должны быть как-то защищены против такого склеивания и против склеивания друг с другом, либо это результат тщательного отбора таких нуклеотидных последовательностей, кодирующих гены, которые бы в принципе не содержали комплементарные зоны длиной более 10 нуклеотидов.

3.5. РОЛЬ КОМПЛЕМЕНТАРНОГО СКЛЕИВАНИЯ (ИНТЕРФЕРЕНЦИИ) МОЛЕКУЛ РНК

Итак, в клетке вполне возможна ситуация, когда из-за того, что генетический код вырожденный, даже без проявления мутаций на уровне последовательности аминокислот возможны тяжелые повреждения функции, особенно если белок имеет только одну изоформу. Изолирование места синтеза и созревания рРНК от других РНК имеет очень большое значение. В ядрышко не входят незрелые и зрелые мРНК иначе может быть склеивание между мРНК и рРНК, сРНК, тРНК.

Кроме того, организм может заменять куски генов, не меняя аминокислотную последовательность белка. Зачем это клетке? Почему природа создала такой механизм? Какой смысл в том, чтобы заменять огромные участки ДНК, не меняя кода? Моя гипотеза такова – чтобы избегать гибридизации мРНК. Затем, чтобы избегать ситуации, когда гибридизация молекул РНК склеивание мешает переносу информации на машинки, синтезирующие белок.

Итак, я кратко и сверхпопулярно изложил основные постулаты молекулярной биологии, связанные с вопросом функционирования системы передачи наследственной информации. Более подробно и научнообразно все это изложено в Приложениях II и III.

ГЛАВА 4. ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

«Ген – ругательное слово из трех букв, которого даже на заборах не пишут» (народная мудрость)

В данной главе я попробую установить, а что же такое ген, как менялось это понятие по мере развития формальной генетики и молекулярной биологии и есть ли в организме те самые гены-шарики, о которых говорили Морган и формальные генетики.

4.1. ЕСТЬ ЛИ ОСОБОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО?

Формальные генетики утверждали, что существует ли некое, отдельное от тела организма 'наследственное вещество', посредством которого и только посредством которого передаются наследственные признаки. В то время формальные генетики связывали наследственность только с ядром и хромосомами и поэтому не могли признать результаты вегетативной гибридизации (см. раздел 9.1), полученные Мичуриным.

Формальные генетики считали, что ядру принадлежит монополия в передаче признаков по наследству, что гены сосредоточены ТОЛЬКО в хромосомах, а потому передавать наследственные признаки при гибридизации можно, ЛИШЬ передавая хромосомы. Лысенко это отрицал, полагая, что роль цитоплазмы также существенна и наследственность может передаваться через ассимилянты. Лысенко и мичуринецы, исходя из своей концепции наследственности, утверждали (и показывали это экспериментально), что передавать и создавать наследственные признаки можно и без передачи хромосом.

Лысенко же был против следующего: "Исходным принципом менделизма-морганизма является то, что живое тело состоит из двух качественно различных тел – обычного, всем известного тела (сомы) и необычного, никому не известного – наследственного вещества. Обычное тело (сома) подвержено изменениям соответственно условиям внешней среды (то есть, генетики в те годы не знали природу наследственного вещества, ДНК доказано только для бактерий, гены не идентифицированы. У бактерий нет хромосом – С.М.). Наследственное же вещество не подвержено такого рода изменениям. Поэтому, согласно этому учению, условиями жизни нельзя изменять природу организмов" (И что здесь не верно? Так и я против таких взглядов – С.М.).

Имея те же средства и приборы для научных исследований, Лысенко пришел к выводу, что за наследственность организма несут ответственность не эти пресловутые шарики, а любая частица организма, и изменяется организм под воздействием окружающей

среды. В отличие от морганистов, Лысенко считал, что наследование есть свойство целого организма, а не только генов. Следуя определению Лысенко, наследственность есть способность живого тела требовать для своего развития определенных условий и реагировать на эти или отличающиеся условия определенным образом. Да! Имея те же средства и приборы для научных исследований, Лысенко пришел к выводу, что за наследственность организма несут ответственность не эти пресловутые шарики, а любая частица организма, и изменяется организм под воздействием окружающей среды (82).

"Современная" молекулярная биология признала, что в этом вопросе "классическая" генетика не права: молекулярная генетика признала, что цитоплазма также является носителем генетических свойств клетки. Более того, установлено, что никакого отдельного и неизменяемого вещества нет. ДНК содержит только 5% участков, где зашифрованы белки. Остальное – шум. ДНК постоянно метаболизируется и изменяется. Наследственные свойства могут передаваться и посредством РНК. Гены постоянно изменяются, признаки же практически не изменяются из-за "буферности" целостного набора генов. Идея же мобильных наследственных элементов дискредитирует идею о том, что гены тождественны хромосомам (193). Однако и сейчас дискретные наследственные факторы – суть генетики. О том, что на Западе была (да и есть) жесткая догма в отношении формальной генетики, предписывающей, что нет изменений, кроме мутаций в веществе наследственности, свидетельствует Мак-Клинтон в воспоминаниях о том, как коллеги встретили ее сообщение гробовым молчанием.

С.С. Перов, один из выступавших на августовской сессии ВАСХНИЛ заявил следующее: "Додуматься до представлений о гене как органе, железе с развитой морфологической и очень специфической структурой может только ученый, решивший покончить с собой научным самоубийством. Представлять, что ген, являясь частью хромосомы, обладает способностью испускать неизвестные и ненайденные вещества - ...значит заниматься метафизической внеопытной спекуляцией, что является смертью для экспериментальной науки".

"Современная" молекулярная генетика признала, что и в этом вопросе "классическая" генетика не права: молекулярная генетика признала, что цитоплазма также является носителем генетических свойств клетки.

Тот факт, что не только хромосомы являются тем носителем "наследственного вещества", в котором и "только" (это важнейший пункт разногласий мичуринцев и вейсманистов) в котором сосредоточена информация о том, какие наследственные признаки будут у потомства - доказано опытами Б.Мак-Клинтон, которая в "...самом начале 50-х годов Б.Мак-Клинтон открыла мобильные элементы, способные причудливо перемещаться по хромосомам и вне их" (26).

Молекулярная биология доказала, что исключительность наследственного вещества и его отделенность от тела организма – мифы. Идея мобильных наследственных элементов дискредитируют идею о том, что гены тождественны хромосомам. Горизонтальный перенос и эпигеномная наследственность говорят о том, что наследственная информация не связана исключительно с каким-либо одним веществом. В то время морганисты связывали наследственность только с ядром и хромосомами и поэтому не могли признать результаты гибридизации, полученные Мичуриным (193). Сейчас же доказано, что гены могут двигаться между хромосомами и между видами. Сама цитоплазма ооцита оказывает влияние на степень проявления признака у потомка. Тем самым опровергнута и догма классической генетики о "принципиальной" случайности мутаций.

Самое интересное, что до 1948 года мифическое наследственное вещество так и не было идентифицировано. По крайней мере, согласия (консенсуса) среди ученых в этом вопросе не было. До 1944 года именно белки считались субстратом наследственности (131, 160). Даже открытие ДНК не изменило ситуации, так как ДНК не вовлечена в синтез белка. Американские генетики в течение 8 лет не проявляли интереса к сделанному в 1944 году открытию роли ДНК в передаче генетической информации. Лишь к 1953 году, после создания теории, ставшей стержнем молекулярной биологии, выявилось значение этого открытия. Однако даже в 1960 году в Оксфорде вышла монография, в которой утверждалось, что ген имеет белковую природу (239).

Вот как понимали мичуринцы наследственность. "Под наследственностью растений и животных мы понимаем не особое вещество, а свойство живого тела – жить, расти, развиваться. Всё это идет через обмен веществ живого тела с внешней средой. Построение тела в процессе его роста и развития идет через

ассимиляцию, иными словами, тело организма со всеми его свойствами и качествами получается из ассимилированной пищи (в том числе и ДНК – С.М.). Организм, согласно своей природе, согласно своей наследственности избирает из окружающей среды нужные ему условия. В какой степени тело организма в каждом новом поколении строится сызнова, в такой же степени сызнова в каждом новом поколении получают и все свойства этого тела, в том числе и его наследственность. Поэтому изменяя условия жизни, условия обмена веществ, можно изменять построение тела организмов и этим самым, соответственно воздействию условий внешней среды направленно изменять наследственность, то есть природу организмов. Большой экспериментальный материал, подтверждающий правоту мичуринского направления в науке и практическую ценность, охаивается, отбрасывается или замалчивается, как будто бы несуществующий".

И что здесь неправильного? Я подпишусь под каждым словом данной цитаты из письма работников министерства сельского хозяйства, взятых, видимо, у Лысенко. В наследственности записаны только самые общие принципы и если организм не находит условий, при которых эти принципы могут реализоваться то он погибает. Основная масса фенотипических признаков не записана, а формируется через взаимодействие с окружающей средой и через взаимодействие белков, активированных в условиях данной среды. Например, если от ребенка с группой крови АВ в определенный момент развития убрать галактозу, и одновременно давать внутрь ингибиторы ферментов синтезирующих и транспортирующих галактозу внутрь просвета пластинчатого комплекса Гольджи, то он будет иметь другую группу крови... Мичуринские генетики никак не полагают, что можно резко изменить организм. Это можно сделать постепенно. Да, они, как обычно, преувеличивали свои выводы и говорили о том, что вид может получаться даже на полях или в лесах... Но это обычный подход в науке – преувеличивать значение собственной гипотезы.

"Каждая капля протоплазмы обладает наследственностью" – говорил Лысенко и был прав, так как белки взаимодействуют между собой и только через такое взаимодействие может быть реализована наследственная информация.

Как пишет Мухин, «...принадлежащее Т.Д.Лысенко утверждение, что «наследственностью обладают не только хромосомы, но живое тело вообще, любая его частичка», то есть наследственностью обладает

и цитоплазма, высмеивалось... всеми генетиками. Но открытие эпигенетического наследования убедительно подтвердило правоту Лысенко. Стабильность признаков обеспечивается буферной емкостью всего генома, а не каким-то неведомым наследственным веществом.

4.2. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Идея эпигенетической наследственности имеет долгую историю. Ещё в 1934 г. Морган предположил наличие эпигенетических факторов. Но эта его идея отвергалась до середины 50-х годов. Для читателей, которые этим специально не занимаются, я кратко расскажу об эпигенетике. Вначале отмечу, что хотя эпигенетическая изменчивость уже давно и интенсивно исследуется, но тот факт, что она опровергает формальную генетику почему-то замалчивается.

Что такое генетика, молекулярная биология, биохимия и эпигенетика в шуточной форме лучше всего определил Т. Бестор. Если есть известный ген и известный продукт, полученный на основе информации, записанной в гене, то это молекулярная биология. Если есть известный ген и неизвестный его продукт, то это генетика. Если ген неизвестен, а продукт известен, то это биохимия. Если же неизвестны и ген, и его продукт, то это эпигенетика (245). Отмечу, что вне-генетическое наследование может продолжаться тысячи лет и участвовать в эволюции. А раз так, то возникает вопрос, а как же тогда догма формальных генетиков о наличии некоего изолированного от тела и неизменяемого наследственного вещества?

Перевод наследственной информации, с гена на белок и затем на признак существенно определяется структурой хроматина, с которым взаимодействует. Последняя может быть направленно изменена внешними воздействиями и в ряде случаев обладает способностью наследоваться - как митотически, так и в процессе мейоза. Кроме этого существуют механизмы, передающиеся без участия нуклеотидной цепи ДНК, кодирующей тот или иной ген (21, 25).

В последние годы ученые открыли несколько способов передачи по наследству приобретенных признаков, способов, которые не связаны напрямую с изменениями ДНК, т. е. с мутациями в современном понимании этого слова. Поэтому такую

наследственность называют эпигенетической, или надгенетической. Более того, в настоящее время для объяснения указанных экспериментов по передаче приобретенных свойств по наследству, без использования генетического материала выделилась целая наука эпигенетика. Познание разнообразных механизмов эпигеномного наследования представляется сейчас одной из самых актуальных проблем молекулярной генетики эукариот (21). Достаточно подробно разбирает научные результаты, касающиеся эпигенетической или неканонической наследственности, в своих интересных работах Голубовский (25, 26). Более подробное изложение эпигенетической наследственности можно найти в Приложение III.

Какие же механизмы в настоящее время включает надгенетическое наследование? Прежде всего, это генетический аппарат митохондрий и пластид. Поскольку митохондрии и пластиды произошли из прокариотов, то есть предшественников современных бактерий, они сохранили основные компоненты системы передачи наследственной информации, которая в них функционирует автономно от ядра. Там есть кольцевая молекула ДНК, есть аналоги мРНК, рРНК, тРНК...

Кроме независимых митохондриальных и пластидных систем передачи наследственной информации существует горизонтальный перенос наследственной информации, который тоже не зависит от ядерного и включает следующие механизмы:

- I. Целенаправленная передача ДНК другому организму
- II. Захват клеткой ДНК из внешней среды
- III. Перенос в составе вирусов, плазмид мобильных элементов
- IV. Перенос мРНК по межклеточным каналам в симбиотических системах типа растений.
- V. Случайное включение чужих генов в ходе починки ДНК или случайного захвата из внешней среды.
- VI. Половой процесс, кроссинговер.

Кроме того надгенетические механизмы включают:

1. Метилирование ДНК, что нарушает упаковку и считывание
2. Метилирование гистонов, что нарушает "расплетание-сплетание" хромосомы
3. Мобильные генетические элементы в хромосоме. Как они функционируют, никто не знает.
4. Цитоплазматическая наследственность (митохондрии, пластиды)

5. Мембранное контактное наследование через ассоциированные с мембраной белки по прионовому типу у животных.
6. Цитоплазматическое контактное наследование через белки по прионовому типу у дрожжей
7. Асимметрия зиготы и организма наследуется не через гены, а через цитоплазму.
8. Наследование через взаимную активацию и блокирование генов.
9. Малые молекулы РНК (более подробно см. Приложение III).

Поэтому вывод из нашего анализа быть может только один – утверждение Лысенко о том, что никакого отдельного наследственного вещества нет, оказалось правильным. То есть и в вопросе Лысенко был прав. По крайней мере, он ошибался меньше, чем тогдашние формальные генетики.

4.3. ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

Для морганистов ген стал своеобразным фетишем. До открытия молекулы ДНК формальные генетики-вейсманисты (или в советской терминологии – вавиловцы) утверждали, что гены – это шарики диаметром 0,02-0,06 микрометра (миллионная доля метра), которые никак не зависят ни от самого организма, ни от окружающей среды. Лысенко же был против такого механистического взгляда на ген.

Теперь самое время задаться вопросом: что же такое ген? Есть ли вообще те неделимые кирпичики, кодирующие белки, кирпичики, которые Морган предлагал считать генами? Вот, например, в издании для детей "Детская энциклопедия" (раздел Биология, издательство Аванта) есть описание гена I и гена E у кур. Будто бы ген I отвечает за их сплошной белый окрас, а ген E за сплошную черную окраску перьев. Вопрос на засыпку генетикам, а как называется ген I и ген E и что они делают в клетке?

Как пишут в наиболее широко распространенном на Западе учебнике "Молекулярная биология клетки" (127), обнаружение, что эукариотические (а проще небактериальные или клетки с обособленным ядром) клетки содержат интроны и что их кодирующая последовательность нуклеотидов может считываться более чем одним способом, подняло вопрос о том, что такое ген. Ведь вроде бы подразумевалось, что один ген это одна полипептидная цепь. Сейчас считается, что это отрезок ДНК, который кодирует одну молекулу РНК, которая в свою очередь

кодирует одну полипептидную (или белковую) цепь или сама по себе имеет особую клеточную функцию. Явление альтернативного сплайсинга (или вырезания ненужных цепей нуклеотидов по-разному) подрывает и это определение. Самое интересное, что удаление интронов из генной последовательности нуклеотидов приводит к тому, что полученная информационная РНК не может покинуть пределы ядра.

Современный ген - участок ДНК, кодирующий отдельный белок, уже не имеет ничего общего с геном в менделистском понимании. И в том, что наследственное вещество состоит из таких генов, не содержится ничего принципиально отличного от утверждения, что всякое вещество состоит из элементов. Идея о дискретности наследственного вещества опустилась от принципиального - "каждому признаку - свой ген" до тривиального - вещество наследственности состоит из элементов - отдельных отрезков ДНК (15).

В литературе было предложено несколько определений гена (совсем устаревшие я опускаю). Ген - это участок или несколько участков ДНК, в котором последовательность нуклеотидов определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Но есть гены, которые кодируют не информационные РНК, а рибосомальные РНК и транспортные РНК. Ген есть инструкция, записанная в нуклеиновых кислотах, она очень сыра и часто плохо понимаема, она адаптируется, в зависимости от обстоятельств, как и говорила сторонница Лысенко Самохвалова (100). Геном называется участок ДНК, кодирующий один белок. Он начинается с так называемого старт кодона, которые указывает молекуле белка, ответственной за образование молекулы информационной РНК в ядре, что именно здесь начинается информация, кодирующая данный белок. Похожий сигнал есть и в конце гена. Другими словами, промотор сигнал (или иницирующий сигнал) и стоп сигнал определяют, когда надо начинать транскрипцию и когда закончить. Ген (эукариотный) - это длинная и преимущественно случайная, не кодирующая последовательность нуклеотидов, в которой расположены участки (экзоны), способные после вырезания из транскрипта этого гена и их объединения в строго определенной очередности, кодировать определенную функцию.

Вместо термина ген нередко используется термин кодирующая последовательность ДНК - это отрезок двойной нити ДНК, с которого копируется РНК. Иногда генами считают отрезки ДНК,

начинаемые особыми последовательностями нуклеотидов, так называемыми «старт-кодонами».

Гены из одной и той же пары аллельных генов не могут быть в двух хромосомах. Такие гены всегда в пределах одной хромосомы. Гены, которые имеются у разных видов, но которые похожи друг на друга из-за того, что они произошли от общего предка, называют ортологичными генами. Ортологичные гены часто, но не всегда, имеют ту же самую функцию. Ортологичные гены, наследованные от общих предков, отвечают за наследование того же самого признака, так пишут в англоязычной Википедии. Опыт построения хромосомных карт, казалось бы, твердо указывал, что положение генов на хромосомной карте устойчиво наследуется. После открытия мобильных элементов генетический материал генома условно разделили на устойчивый и на подвижный (92).

Наиболее распространенные типы регуляторных генов - это промоторы (к ним присоединяется РНК полимераза, чтобы начать транскрипцию), терминаторы (на таких участках РНК полимераза кончает транскрипцию), операторы (к ним присоединяются белки - репрессоры, выключающие работу РНК полимеразы), энхансеры (усилители) и сайленсеры (заставляющие молчать) - участки ДНК, к которым присоединяются особые белки, уменьшающие скорость транскрипции. Существуют "узнающие особые последовательности" нуклеотидов.

Если продолжить здесь наши "макаронные" аналогии, то подобная ситуация очень похожа на запись на твердом диске компьютера. Там компьютер записывает информацию на имеющемся свободном пространстве, а, если по ходу данной дорожки уже имеется запись, то компьютер просто перескакивает на следующее свободное пространство, делая об этом запись. Если же сбивается управляющая дорожка, то информация на диске становится шумом.

4.4. РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГЕНЕ

История развития понятия ген хорошо описана в книге Келлер (182) и я не буду углубляться в детали. Моя задача - сообщить читателям, которые не являются специалистами в генетике, но мне верят, что уже с 1965 г. идеи Лысенко активно обсуждались в генетической литературе Запада. Сейчас же большинство молекулярных биологов отказывается от понятия ген и основных постулатов формальной генетики. Но давайте по порядку.

Первым вопросом, который задали себе генетики, был вопрос, а почему фенотип подавляющего большинства организмов чрезвычайно стабилен, почему фенотип одного и того же вида живых существ имеет такую замечательную воспроизводимость? Для объяснения этого феномена Вайсман предположил существование особых самовоспроизводящихся элементов, которые детерминируют (определяют) свойства организма. Он назвал эти элементы детерминантами. Дарвин тоже говорил о похожих элементах, геммулах или геммулесах. Де Фриз писал, что как физика и химия основана на молекулах и атомах, так и биологические науки должны проникать до самых этих элементарных единиц для того, чтобы объяснить ими комбинации феноменов живого мира.

Ещё Дарвин называл некие гипотетические элементы, передающие наследственные свойства, геммулами (единицами пангенеза по его теории пангенеза). Мендель назвал эти единицы элементами. Вейсман называл их детерминантами. В 1889 г. ещё до своего переоткрытия "законов Менделя" Де Фриз назвал эти элементы пангенами. В 1889 г ДеФриз опубликовал книгу "Внутриклеточный пангенез", в которой он постулировал, что каждый признак имеет свой наследственный переносчик в процессе наследования. Он особенно выделил, что наследование специфических признаков в организме происходит посредством неких частичек. Он назвал эти частички пангены (это было за 20 лет до предложения Йогансена назвать их эти частички генами). Для поддержки своей гипотезы о пангенах он провел серию экспериментов по скрещиванию. Для объяснения он использовал те же самые идеи о доминантности, рецессивности, сегрегации признаков и независимой их сортировке. В своих экспериментах он получил во втором поколении то же самое расщепление 3 к 1, что и Мендель. Пангены были ответственны за отсутствие волосков двух различных видов цветов. Его эксперименты вроде бы подтверждали гипотезу, что внешние черты организма наследуются так же, как если бы они кодируются отдельными частичками. Де Фриз предположил, что пангены могут проходить через специфические барьеры, что пангены переходят из одного организма в другой через физические барьеры. Сейчас это считается верным для горизонтального переноса генов.

Наконец, чтобы объединить все эти названия Йохансен (Johannsen) ввел термин ген. Это слово использовалось для единичных элементов, факторов, или аллеломорфов в гаметах. Йохансен

понимал, что за словом ген в то время не стояло ничего существенного, но он считал, что слов ген имеет смысл и в реальности, особенно в рамках Менделизма. Слово "ген" возникло после слова "генетика", и означало некие гипотетические шарики диаметром несколько микрометров, в которых содержится некое неизменяемое от внешних воздействий наследственное вещество. Именно Моргану гены представлялись как шарики на бусах.

"А. Гаррод – пишет Вельков (16) – обнаружил, что алкаптонурия вызывается повреждением одного рецессивного гена и что болезнь проявляется, согласно анализу родословных, когда мутантный аллель находится в гомозиготном состоянии. Отсюда был сделан вывод, что повреждение одного гена вызывает отсутствие одной биохимической реакции. А раз биохимические реакции катализируются ферментами, то ген предопределяет наличие активного фермента. А отсюда рукой подать до вывода "один ген - один фермент". Но он был сделан только через 30 лет".

В 1940 г Дж. Бидл и Э. Татум использовали новый подход для изучения того, как гены обеспечивают метаболизм у более удобного объекта исследований - у микроскопического грибка *Neurospora crassa*. Ими были получены мутации, у которых отсутствовала активность того или иного фермента метаболизма. А это приводило к тому, что мутантный гриб был не способен сам синтезировать определенный метаболит (например, аминокислоту лейцин) и мог жить только тогда, когда лейцин был добавлен в питательную среду.

Сформулированная Дж.Бидлом и Э.Татумом теория "один ген - один фермент" - быстро получила широкое признание у генетиков, а сами они были награждены Нобелевской Премией.

Ещё в 1933 г. Морган заметил, что среди генетиков нет согласия насчет того, являются ли гены реалиями или это чистая фантазия. Для самого Моргана гены являлись биологическими аналогами молекул и атомов в химии и физике. Ученик Моргана Мюллер считал, что гены – основа жизни, а не только фундаментальные, но гипотетические единицы наследования.

В 1935 г. Джордж Бидл и Борис Эфрусси изучали, как мутации в генах плодовых мушек дрозофил влияют на окраску их глаз и обнаружили, что различные мутации приводят к прекращению синтеза различных предшественников в пути биосинтеза глазного

пигмента. Был сделан вывод: в норме гены обеспечивают наличие ферментов, осуществляющих биохимические реакции.

Только в 1944 г. Эйвери, Мак-Леод и Мэк-Кэрти (128) доказали, что ДНК является носителем наследственной информации в пневмококках. ДНК определяла биохимическую активность пневмококков и их специфические черты. Но в то время бактериям вообще отказывалось в праве иметь наследственную информацию, так как в них нет хромосом. Более того, в то время не все были убеждены, что то же самое имеет место быть в мире растений и животных.

В начале 40-х годов появилась гипотеза о том, что один ген – один фермент (41, 132). Изучение многочисленных биохимических мутантов нейроспоры (Дж. У. Бидл и Э. Л. Тейтем, США) привело к выдвиганию важного положения: "один ген — один фермент" (ныне это положение более точно формулируется так: "один ген — одна полипептидная цепь; далее я покажу, что и эта концепция оказалась ложной).

Затем было доказано, что один фермент может быть закодирован в нескольких генах, если он состоит из разных субъединиц, то есть из разных полипептидных цепей. Мы знаем, что есть гены, которые вообще не кодируют полипептидов. Это гены, кодирующие транспортные РНК (тРНК) или рибосомные РНК (рРНК), участвующие в синтезе белка.

В 1952 г. Хершей и Чейз (167) показали, что в бактериофагах белки и нуклеиновые кислоты функционируют независимо друг от друга.

В 1957 г. Крик сформулировал центральную догму генетики. Он исключил возможность обратного потока информации от белка к РНК и от РНК к ДНК. В последнем случае он оказался не прав.

В пятидесятые–шестидесятые годы прошлого века французские генетики Франсуа Жакоб, Жак Моно и Андрэ Львов обнаружили, что у кишечной палочки одна мутация может приводить к исчезновению активности сразу нескольких генов. Для того, чтобы использовать в качестве пищи молочный сахар - лактозу, *E.coli* применяет сразу три фермента. Была обнаружена мутация, которая находилась вне этих трех генов, но приводила к тому, что активности всех трех

ферментов отсутствовали и такие мутантные клетки не могли расти на среде с лактозой.

Выяснилось, что эти три гена транскрибируются ДНК зависимой РНК полимеразой без остановок (ДНК зависимая РНК полимеразы – фермент, осуществляющий синтез РНК на матрице ДНК, далее для краткости – РНК полимеразы). В результате образуется единая длинная мРНК, которая кодирует все три соответствующих фермента. Джакоб и Монод (175, 176) выдвинули гипотезу оперона – батареи генов, регулируемых одним регуляторным геном. Они показали, что ген не просто функционирует. Он должен активироваться или инактивироваться. То есть для обычных генов нужны регуляторные гены.

Открытие мозаичной структуры эукариотных генов было сделано в 1977 г. группами ученых, возглавляемых американскими исследователями Ричардом Робертсом и Филиппом Шарпом. В конце 1977 г. Р. Робертс и Ф. Шарп открыли наличие интронов. За это открытие им была присуждена Нобелевская премия. Но термины интрон и экзон предложил У. Джилберт (182).

"По мнению многих – пишет Келлер (182, С. 27) – открытие того факта, что генетический материал интегрирован в клеточный метаболизм, а не существует отдельно от него, был огромным сюрпризом для генетиков 50–60-х годов". А ведь именно об этом говорил Лысенко. Никто в то время, кроме Лысенко, не думал о том, что гены стабильны лишь в динамическом смысле.

Сначала генетики считали, что гены работают постоянно и в одной и той же манере. О том, что подобная интерпретация может быть не верна, было замечено ещё Морганом. Он выдвинул гипотезу о батареях генов, которые синхронизируются в процессе развития. В 60-х годах стало ясно, что гены не работают все время – они включаются и выключаются в зависимости от специфических стимулов.

В 1969 г. Патти задался вопросом, как последовательность нуклеотидов становится геном, как молекула становится сообщением. В 1985 г. философом Р. Бурианом был поставлен вопрос о том, а что же такое ген (182). В свое время ген был провозглашен “удобным понятием”, “рабочей гипотезой” и т.п. По мнению Портина (210. С. 208), старый термин ген, полезный в начале развития генетики, уже бесполезен в современных

условиях. С ним согласен У. Джелбат, который пишет, что ген более не является физическим объектом. Это более концепция, которая приобрела большое значение в прошлом, но потеряла его в настоящем. По мнению историков науки, концепция гена никогда не была единой, понятной и точно очерченной (182. С. 69).

Сейчас ставится вопрос о том, чтобы вообще убрать из молекулярной биологии термин ген (182. С. 148). Использование термина ген в настоящее время может вести к непониманию. Были попытки заменить понятие ген на понятие функциональный ген. Термин ген в течение развития генетики понимался то как структурная единица, то как функциональная единица. В первом случае он поддерживал свое существование из поколения в поколение с помощью молекулярных машин. Термин функциональная единица понимался в смысле динамического взаимодействия между ним и другими белками и нуклеиновыми кислотами и внутри всей системы. В этом смысле гены похожи на рецепт блюда, в котором доступность ингредиентов, температура приготовления, режим смены температуры определяется окружающей средой.

Согласно концепции функционального гена, нет четко фиксированного гена, его существование часто временное и непредвиденное, критически зависимое от функциональной динамики всего организма. Функциональный ген понимается в терминах динамики, поскольку биологические функции присущи белкам, а не генам, а белки всегда зависят от активности сотен других белков, а значит кодирующих их генов в старом смысле слова ген (182. С. 71). Эта формула очень похожа на то, что утверждал Лысенко.

Таков путь, которым молекулярные биологи подходили к пониманию того, что отдельных генов нет, а есть генетическая программа или программа развития. Сейчас одно стало совершенно ясно – Морган оказался не прав в определении генов, никаких таких микроскопических генов - шариков, на которых настаивал Морган, нет.

4.5. РАЗМЫТОСТЬ СОВРЕМЕННОГО ПОНЯТИЯ ГЕН

Центральной догмы молекулярной биологии первоначально записывалась как ДНК ---> ДНК ---> РНК ---> белок и гласила, что белок синтезируется только на РНК-матрице, РНК - только на

матрице ДНК, а ДНК реплицирует саму себя. Однако вскоре оказалось, что на РНК-матрице может синтезироваться ДНК (это явление называется обратной транскрипцией); кроме того, - это было ясно давно - синтез нуклеиновых кислот требует, помимо полинуклеотидной матрицы, еще и участия белков. Пусть матрицей белок и не служит, но изменение белковых текстов способно повлечь изменение текстов и ДНК, и РНК, и самих белков (117). На транскрипцию гена влияет состояние хромосомных участков с данным геном внутри ядра. Например, ген в одной хромосоме читается, а в другой из-за её спирализации - нет. Читательность зависит от белков ядра и цитоплазмы. В 1956 г. Бирманом было открыто (133), что строение хромосом изменяется в ходе дифференцировки тканей.

Сейчас твердо установлено, что 1) изменение относительной концентрации мРНК часто не меняет уровень синтеза. И наоборот, концентрация белка в цитоплазме может меняться независимо от концентрации мРНК; 2) изменение концентрации отдельного белка не изменяет функциональную активность органеллы; 3) изменение специфической активности белка *ин витро* (в пробирке) часто не отражает соответствующих изменений в соответствующих реакциях в клетке.

С одной и той же первичной мРНК может быть получено несколько тысяч вариантов зрелых мРНК. Это число варьирует от организма к организму. Однако пока до конца не ясна граница между интроном и экзоном. На первичной мРНК может быть несколько мест, с которых может начинаться зрелая мРНК, может быть несколько вариантов вырезаемых кусков. Из-за альтернативного сплайсинга могут получаться белки, у которых небольшие сегменты на концах или в центре будут отсутствовать. Такие белки называются функционально сходными изоформами одного и того же белка. В некоторых организмах мРНК может формироваться путем сплайсинга вместе (соединения в одну мРНК) экзонов из двух разных незрелых мРНК (182. С. 61).

Но даже зрелая мРНК может потом быть модифицирована путем включения нескольких дополнительных нуклеотидов или замены одного нуклеотида на другой (182. С. 61). Наиболее распространенной формой редактирования РНК у высших эукариот является превращение аденозина в инозин в двухцепочечных РНК, которое осуществляется ферментом аденозиндеаминазой. Поэтому белок может, оказывается, даже быть не записан в виде ДНК. Один

ген дает сотни, тысячи вариантов белка. Миллионы генов могут дать один и тот же белок. Получается, что существуют белки без соответствующих генов. То есть один ген – много белков.

Однако догма "один ген – один фермент" тоже оказалась не верной. Если ген есть совокупность экзонов и интронов с альтернативным сплайсингом. Функция гена может реализовываться через другой ген или продукт гена, например группы крови. Кроме того, на функцию данного белка влияет сложнейшая система клеточной сигнализации, система внутриклеточного транспорта, посттрансляционной модификации белков и т.д.

Многофункциональность белков – другая проблема для формальной генетики. Белок может функционировать в разных функциональных путях в зависимости от контекста (182. С. 64). В организме человека распространены белки с двумя функциями, совершенно независимыми друг от друга. Это, например, белок БАРС, который участвует в регулировании транскрипции генов и одновременно в цитоплазме участвует в функционировании белковой машины, обеспечивающей отщепление пузырьков от мембран (233).

Функция структурного или каталитического белка зависит не только от последовательности нуклеотидов, но и от окружающего генетического контекста, например, от структуры хромосомы, в которую ген попал, если хромосома в данной клетке конденсирована, то ген в одной хромосоме совсем не читается, а в другой может читаться. Если он есть в другой хромосоме, то он читается. Уровень синтеза определенного белка требует клеточной регуляции. Есть ещё вопросы, какой белок и когда синтезировать. И это зависит от того, в каком состоянии находится ДНК, нет ли метилирования цитозина?

Но и это ещё не все. Многие белки имеют перекрывающуюся функцию. Если, например, убрать из клетки белок синтаксин 5, один из белков группы SHAPЕ, то есть белков, участвующих в сближении мембран внутриклеточных мембранных органелл для их слияния между собой, то клетка выживает, так как SHAPЕ из других, ближайших, ступеней внутриклеточного транспорта ее замещают, смещаясь на место, где раньше работал синтаксин 5 (200).

Наличие интенсивного редактирования незрелой мРНК, наличие регуляторных механизмов на этапе синтеза белков, наличие посттрансляционной модификации белков резко затрудняет не

только структурное, но и функциональное определение гена. Все это резко затрудняет даже определение гена как структурной единицы генома. В результате всех этих открытий ген потерял свою спецификацию и свойство хранения информации стабильность. До сих пор гены называют мозгом клетки, а это в корне не верно.

4.6. ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ

Было обнаружено, что гены (даже в самом современном понимании) не автономны, имеется координированная программа синтеза белков и ее исполнение контролируется. ДНК сама по себе не может передавать информацию от одного поколения к другому без искажений (182. С. 145). Только 82,5% глобальной вариабельности фенотипа зависит от генотипа (243). Между тем организм с огромной точностью проходит по стадиям своего индивидуального развития и это происходит несмотря на возмущения, поступающие из внешней среды. Это цепь реакций с обратной связью и чувствованием (тестированием) окружающей среды. Стадийность развития зачастую зависит от присутствия в нужном месте и в нужное время только нескольких молекул нужного белка (182. С.105). Ещё в 1932 г. Морган задал себе вопрос – как развиваются сложнейшие многоклеточные организмы, как гены продуцируют свои эффекты? Сейчас многое, хотя и не все, стало уже известно. Как регулируется образование организма? За счет синтеза и транспорта на плазматическую мембрану специальных белков рецепторов и лигандов. Этот процесс очень сложен. Рецепторы и биология развития. Все начинается с асимметрии зиготы. Есть данные о том, что молекулы мРНК двигаются к одному полюсу яйцеклетки по цитоскелету (229).

У многоклеточных организмов большинство меток организма содержит полный набор генов, но обычно из этого набора используется крайне незначительный объем информации. Постоянно информация считывается только с тех гены, которые кодируют структурные белки и ферменты промежуточного метаболизма. Кроме этих постоянно необходимых генов имеется много других генов, активных только в определенных типах клеток, при определенных метаболических условиях или во время дифференцировки. Синтеза белка активируется по мере надобности и регуляция данного процесса чрезвычайно сложна.

В свое время я слушал доклад, сделанный в Европейской молекулярно-биологической лаборатории и в университете города

Данди (Шотландия), где было показано, что короткие полипептиды–лиганды, то есть небольшие по размерам белки, содержащие сигналы для белков, которые их детектируют, то есть белков–рецепторов, после секреции во внеклеточное пространство не просто диффундируют по внеклеточному пространству, а активно захватываются и транспортируются клетками через свою цитоплазму.

Я не буду подробно описывать основные эксперименты по биологии развития, эксперименты с пересадкой конечностей, зачатков, закладок органов и т.д. Это не входит в мою задачу, а Интересующий читатель легко найдет все это в Википедии.

Боннер (136) пишет, что каждый тип специализированных клеток высших организмов содержит характерные для них ферменты, но каждая продуцирует только часть ферментов, для которых их геном содержит всю информацию. Он отмечает: ясно, что ядро содержит некоторые другие механизмы, которые определяют в каких клетках и через какое время в течение развития каждый ген должен быть активирован и произвести свою мРНК, и в каких клетках каждый ген должен оставаться неактивным, подавленным. Должна быть другая информация, не только та, что заключена в ДНК и обеспечивает синтез белка для того, чтобы объяснить клеточную дифференцировку". Центральная догма молекулярной биологии описывает механизмы, обеспечивающие тот факт, что все клетки сходны, но она оставляет вопрос открытым, как клетки высших организмов становятся разными.

Голубовский (25) отмечает: "Роль, время и место действия большинства "генов-номинантов" пока совершенно неясны. Но есть и другая проблема. Под геномом надо понимать всю наследственную систему, включая не только структуру определенного набора ДНК элементов, но и характер связей между ними, который определяет ход онтогенеза в конкретных условиях среды. Налицо системная триада: элементы, связи между ними и свойства целостности. Отсюда следует важный вывод: знание структуры генов на уровне ДНК — необходимо, но вовсе недостаточно для описания генома. Мы лишь на пороге постижения динамического способа организации и неканонических форм наследования". От себя добавлю – молекулярная биология пока совершенно не представляет, что делать с тем огромным количеством деталей, касательных известных ныне молекулярных

машин, с тем огромным числом открытых взаимодействий между белками.

Появление возможности использовать полную информацию о геноме привело к возникновению функциональной геномики, вместо структурной геномики. "Гены" включаются–выключаются через их взаимодействие во время эмбрионального развития. Геном включается и выключается в зависимости от самого развития, что позволяет исправлять ошибки. Новым направлением в молекулярной биологии стало использование термина генетическая программа вместо слова ген. Термин генетическая программа заимствован из области компьютерных программ. Она приравнивает генетический материал яйца магнитной записи на диске компьютера, где отражается (при выходе из программы) опыт ее использования. То есть она при каждом цикле чуть переписывается, будучи в целом одной и той же. В генетической программе равноправной или не менее существенной является генетическая и иная информация, содержащаяся в цитоплазме яйцеклетки и центриоле (особая органелла, которая постоянно находится в центре тяжести клетки) сперматозоида. Реализация генетической программы предписана ее наследственностью, подобранной во время формирования вида (207).

Ещё более точен термин "программа развития". Впервые термин "программа развития" ввел М. Аптер (цит. по 182). По его словам, гены – аналоги субпрограмм по синтезу различных белков. "Цитоплазма содержит программу, специфицирующую природу и последовательность операций, комбинирование с множеством специализированных различных форм этих событий, которые проявляются во время самого развития."

По сути, понятие "программа развития" похоже на компьютерные программы, которые восстанавливают свою работу даже, если случаются проблемы – она может удалять и исправлять случайные ошибки. Это интерактивная программа, которая отслеживает окружающую обстановку и в зависимости от окружающей ситуации включает ту или иную компенсационную программу.

Гены есть программы, которые реализуются только с участием других программ. Не может одна программа все обеспечить. Наследственная информация реализуется через взаимодействие белков, не через один белок, а через взаимодействие НЕСКОЛЬКИХ (до тысяч) белков. Поэтому прямой связи между геном и признаком

не может быть даже теоретически. Любая информация, заложенная в гене, ВСЕГДА опосредуется через весь геном.

Если нет полного набора программ, то все встанет. Очень похоже на ситуацию в компьютере, когда программа обращается к программе калькулятору. Так и геном – набор компьютерных программ, которые взаимодействуют. Очень важна совместимость программ друг с другом и с цитоплазматическими факторами наследственности. Как программы для компьютеров ПС не всегда совместимы с программами для Макинтошей. Мутация ведет к ошибкам взаимодействия программ.

Программа развития формируется при слиянии яйцеклетки и сперматозоида и включает проверенную на гибридизационную совместимость нуклеиновых кислот геном, который состоит из материнской и отцовской половины, отцовской центриоли и наследственных факторов, заключенных в цитоплазме яйцеклетки. Там имеются гены митохондрий и запас белков, созданных в организме матери. Уже сама по себе яйцеклетка оказывается асимметричной.

Программа развития или генетическая программа включает в себя комплекс механизмов, по сути, весь организм, где ДНК, РНК и белки функционируют попеременно и как инструкции и как данные (182. С. 144). Набор генов приобретает свойства саморегулирующейся динамической системы, в которой ДНК предоставляет важный и абсолютно незаменимый, но сырой материал, не более (182. С. 71).

Уже Б. Мак-Клинтон в своей Нобелевской лекции описала геном как очень чувствительный орган клетки, отслеживающий свою активность и корректирующий общие ошибки, чувствуя необычные и неожиданные события и реагирующий на них. Геном, как команда в футболе. Никогда не знаешь, заиграет команда из лучших игроков или нет, пока не попробуешь.

Моделирование на компьютере стало мощным инструментом для понимания программы развития. Применение инженерных принципов тоже помогает понять поведение программы развития. Например, эмбриогенез и поведение автопилота на самолете обнаруживают сходные характеристики, активность их определяется целью. В программе развития заложены инженерные принципы:

1. Положительная и отрицательная обратные связи.

2. Программа разделена на множество независимо выполняемых актов: детектирование – действие. Детектирование случайностей.
3. Имеется множество параллельных циклов работ, выполняемых одновременно.
4. Функциональная единица реагирует только на сигналы из своего ближайшего окружения.
5. Точный и множественный контроль исполнения на промежуточных стадиях.
6. Резистентность к неудачам и ошибкам.

После оплодотворения яйцеклетки зигота работает как компьютер с множеством параллельных процессоров, если один вылетел, другие замещают. Случайный поиск других программ зависит от окружения. Зона реализации программ очень узкая. Клетка просто физически не в состоянии постоянно синтезировать все 30000 генов одновременно.

Если в нужный момент компьютер выключить, а потом включить, то будет другой организм. Например, эмбрион дрозофилы развивается нормально при 20 °С. Но если температуру временно повысить до 37 °С во время самой ранней стадии куколки, то взрослая особь не будет иметь части нормального рисунка вен на своих крыльях. Если нагревание провести 24 часа позднее (по отношению к стадийности развития), то рисунок на крыльях не будет нарушен.

Без цитоплазмы яйцеклетки соматическая клетка может дать только другую соматическую клетку. В процессе дифференцировки ядро животных клеток теряет способность давать целое животное, а даёт клетки только той же самой ткани. Для возвращения соматической клетке способности стать источником информации для развития целого организма она должна быть помещена в белковое окружение, характерное для яйцеклетки. Почему? Да потому, что в ней не вся программа развития. В цитоплазме яйцеклетки содержится огромное количество белков. По-видимому, все возможные белки, которые имеет в геноме данный вид. Скорее всего, происходит как бы тестирование гибридной совместимости.

Развитие – это нечто более сложное, чем набор инструкций, записанных на алфавите нуклеотидов (182). Индивидуальное развитие включает три этапа, 3 части. Развитие, поддержание развитого организма, старение. Но это один процесс из 3 разных частей, заканчивающийся программированной гибелью. Если

сделать программу жесткой, как в компьютере, то не будет целого организма. Огромная роль принадлежит взаимодействию генотипа со средой. Любой единичный акт поведения (физиологии или морфологии) каждого единичного организма жившего на Земле определяется взаимодействием генетической информации, сохраняемой в развивающемся организме, с окружающей средой, ее свойствами. Однако проявление некоторых признаков слабо зависит от окружающей среды, например, люди почти всегда имеют 5 пальцев на каждой руке практически при любой окружающей среде. Другие признаки более чувствительны к воздействию окружающей среды. Программа развития постоянно реагирует на основе обратной связи на то, как идет развитие. Ремоделирование и реструктурирование хроматина важно для программы развития. Программа развития содержит часть программы предыдущего организма в виде цитоплазмы яйцеклетки. Вот, например, ряд инструкций развития, которые реализуются на уровне дробящегося зародыша: 1) разделись тангенциально с одновременным ростом; 2) разделись поперек с одновременным ростом; 3) расти без деления; 4) проведи тест на величину и число клеток... Генов, персонально ответственных за эти команды, не существует.

В генетической программе равноправной и существенной является генетическая информация, содержащаяся в цитоплазме яйцеклетки и в центриоле сперматозоида, то есть женских и мужских половых клеток. В яйцеклетке, по сути, остается белковая наследственность от предыдущего животного, хотя при этом информация, записанная в ДНК, имеет определяющую роль. Без нее развитие не может быть реализовано.

Итак, развитие организма – это сумма последовательной реализации и взаимодействий многих различных генов в пространстве и времени, а шум развития – это малые вариации в признаках. В процессе развития функционирует как бы генетически переключаемая сеть, в которой, чем более общая команда подается, тем больше генов включено. И ученых ещё только предстоит узнать, как все эти инструкции реализуются и адаптируются.

4.7. КАК ИГРАЕТ ОРКЕСТР ГЕНОВ?

В виде аналогии геном, совокупность генов, например, человека, можно представить себе как большой симфонический оркестр. В нем имеется 30000 инструментов. Каждый инструмент есть аналогия последовательности нуклеотидов, остающейся в

информационной РНК, после сплайсинга. Когда оркестр обучен, когда имеется прекрасный дирижер, то 30000 инструментов выдают "на-гора" чудную мелодию. Эта аналогия соответствует ситуации, когда внешняя среда является оптимальной для развития. Но если дирижер плохой или оркестранты не обучены, то чарующая музыка превращается в нечто, лишь напоминающее эту чарующую музыку.

Другой симфонический оркестр – это другой организм. В нем все те же 30000 инструментов – генов, но некоторые инструменты имеют небольшие дефекты, например кнопка на флейте западает или ещё что сломано. Если снова оркестрантов научить и поставить очень хорошего дирижера, то можно получить неплохую музыку, но уже хуже той оптимальной. Но, если оркестранты не обучены, и дирижер плохой, то музыка все еще будет напоминать оригинал, но очень и очень отдаленно.

Возьмем теперь тот же оркестр, тот да не тот. У него инструменты попорчены и изменены уже существенно, но все равно они очень и очень похожи на те оригинальные инструменты. Например, глубина вдавливания кнопок на саксофонах гораздо выше. Кроме того партитура чуть другая и инструменты адаптированы, чтобы исполнять именно эту партитуру. Хотя основная мелодия прослеживается. Но звуки совершенно не комбинируются. Это новый вид, но в пределах того же семейства, мелодии. Если ряд инструментов убран или другой ряд удвоен, да и мелодия чуть другая, то возникает третий вид. Но он тоже зависит от дирижера и оркестрантов. Но всегда набор инструментов практически одинаков.

Возможна и другая аналогия. Есть ноты в магазине. Музыка записана в нотах, но пока ее не сыграют, произведение не существует. Нотная запись в партитуре для оркестра – это мРНК. В биологии получается, что как отметила Келлер, что исполнитель музыки, той, что записана в партитуре, одновременно с исполнением переписывает партитуры - это мРНК. Звук или звуковая фраза – это белок. Ноты производят для нескольких инструментов - это ДНК. Ее делят на партитуры для каждого музыканта, удаляя ненужные куски интроны, мРНК, их уже исполняют. Белки – это звуки, но их качество зависит от инструментов.

Симфонический оркестр подбирается таким образом, чтобы он выдавал сносную мелодию, а не одни барабаны, воспроизводил бы

все звуки без резонанса некоторых инструментов. И так, в рамках данной модели все гены–инструменты почти одинаковы, а музыка существенно различается. Никакого соответствия между "кларнет – нота "до"" нет.

О том, что концепция программы развития точнее отражает механизмы наследования, чем концепция гена, говорит и судьба овечки Долли (см. Приложение IV)

Итак, понятие гена больше не является научным, наследование определяется не каким–то особым наследственным веществом, не только последовательностями нуклеотидов, но и надгенетическими факторами. Отдельного генетического вещества нет. 1. ДНК не изолирована от клеточного метаболизма. Сама ДНК и ее компоненты метаболизируются клетками, имеются даже болезни (подагра), связанные с нарушениями метаболизма ДНК. 2. ДНК не единственное вещество, способное передавать наследственную информацию – имеет место наследование через РНК в яйцеклетке и при вегетативной гибридизации (привой – подвой, см. раздел 9.1). Кроме того имеется надгенетическое наследование, наследование через ДНК и РНК митохондрий, наследование наследование через цитоплазму: через цитоплазматические белки яйцеклетки, прионы и другие подобные типы наследования... Следовательно, прав Лысенко, а не формальные генетики.

ГЛАВА 5. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

В данной главе, в связи с попыткой выяснить имеется ли прямая связь "ген–признак", я продолжу свое исследование вопроса, как современная молекулярная биология решает вопрос о понятии гена. Я расскажу о том, какой сложный путь проходят белки, подвергаясь химическим изменениям и приобретая правильную пространственную упаковку, уже после синтеза аминокислотной цепи, прежде чем приобрести возможность выполнять свои функции в полном объеме.

5.1. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Синтез аминокислотной цепочки знаменует только начало всей истории получения конечного продукта. Существенными моментами экспрессии генов (проявления информации, записанной в гене, в

виде ее конечного продукта – зрелого белка) являются не только посттранскрипционные модификации мРНК, но и посттрансляционные (то есть происходящие уже после синтеза цепи аминокислот, постсинтетические) модификации белков. Посттрансляционные модификации белков необходимы для их полноценного функционирования. При этом осуществляются эти модификации с участием множества других белков, а значит, и кодирующих их генов (в обычном понимании слова) а они тоже могут иметь разный уровень экспрессии и могут подвергаться мутациям. Следовательно, модификации изменения РНК и белков не могут быть осуществлены без участия генома в целом.

Одни белки после синтеза остаются в цитоплазме. Белки могут полностью переноситься в просвет эндоплазматической сети и терять связь с мембраной. Эти белки называются растворимыми, то есть не связанными напрямую с липидной мембраной. Далее растворимые белки могут либо оставаться в просвете эндоплазматической сети, либо транспортироваться до соответствующих органелл по ходу секреторного транспортного пути (промежуточные органеллы, пластинчатый комплекс Гольджи, органеллы, расположенные между комплексом Гольджи и плазматической мембраной, эндосомы, лизосомы), либо доставляться к плазматической мембране для последующего выделения (секреции) во внеклеточную среду.

Белки, могут быть предназначены для выведения во внешнюю среду или для доставки в лизосомы, пластинчатый комплекс или они могут оставаться в эндоплазматической сети. Эти белки называются секреторируемыми. Небольшая часть растворимых белков, оказывающихся в просвете эндоплазматической сети, являются лизосомными ферментами, они предназначены для доставки в лизосомы. Наконец, есть белки, которые остаются в просвете эндоплазматической сети. К ним относятся некоторые шапероны, белки, ответственные за правильную трехмерную упаковку белковых молекул, а также участники специализированных для эндоплазматической сети белковых агрегатов, контролирующих выход секреторируемых белков и лизосомных ферментов из эндоплазматической сети.

В гранулярной эндоплазматической сети происходит и синтез экспортируемых белков, которые, встраиваясь в мембрану эндоплазматической сети, становятся интегральными (то есть встроенными в липидный бислой) мембранными белками.

Мембранные белки могут быть следующих типов. Одни переносятся на митохондрии, другие остаются в эндоплазматической сети или транспортируются в органеллы-пероксисомы. Наконец, третья часть белков транспортируется в сторону АГ и проходит через него, направляясь либо на плазмалемму, либо в эндосомы, либо в лизосомы. Сходный путь проходят липиды, продуцируемые на цитоплазматической стороне мембран эндоплазматической сети.

Превращение линейной немодифицированной пептидной (аминокислотной) цепи в полноценный функциональный белок (созревание) осуществляется в результате многостадийного процесса, который начинается сразу же после начала трансляции и протекает либо в цитоплазме, либо в просветах эндоплазматической сети, пластинчатого комплекса Гольджи, эндосом и лизосом. Поэтому все процессы посттрансляционной модификации могут быть разделены на те, что обеспечиваются белками, связанными в секреторном транспортном пути, и белками, расположенными в цитоплазме.

5.2. ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ВНУТРИ ОРГАНЕЛЛ СЕКРЕТОРНОГО ТРАНСПОРТНОГО ПУТИ

В просвете органелл секреторного транспортного пути происходят следующие модификации белков: 1) отрезание небольших участков аминокислотной цепи, 2) образование дисульфидных мостиков и последующая пространственная упаковка цепочки аминокислот, 3) присоединение линкера (молекулы, которая склеивается с просветными белками) GPI (ДЖИПиАй) и других подобных соединений, 4) присоединение моносахаров с формированием полисахаридных цепочек.

1. Отрезание кусков аминокислотной цепочки является одним из наиболее общих способов посттрансляционной модификации белков. К таким участкам относятся сам сигнальный пептид, который отрезается от аминокислотной цепи растворимых белков, попавших в просвет эндоплазматической сети. Сюда же относятся пропептиды (небольшие кусочки, отрезаемые в процессе транспорта от лизосомальных ферментов и белков, секретиремых при возникновении соответствующего сигнала) у ферментов лизосом и пропептиды белков, подвергающихся секретированию под воздействием сигналов из внешней среды, а также N и C концы у проколлагенов... Зачем клетке нужно удалять тот или иной пептид на концах аминокислотной цепи? Для того, чтобы увеличить

эффективность транспорта белка (см. Приложение V) или для того, чтобы увеличить эффективность его каталитической функции.

2. Свертывание белка в определенную пространственную форму имеет важнейшее значение для его функционирования. Свертывание происходит в просвете эндоплазматической сети и в цитоплазме. Правильному свертыванию помогает образование дисульфидных связей. Образование дисульфидных мостиков происходит в просвете эндоплазматической сети. Путём окисления боковых цепей цистеина образуются дисульфидные мостики, правильность положения которых контролируется протеиндисульфид-изомеразой. Пептидилпролил-изомераза контролирует в синтезируемом пептиде реакцию так называемой цис-транс-изомеризации между пролином и другими аминокислотами.

Кроме того, для того чтобы растущая полипептидная цепь могла свернуться необходимым образом, с еще линейным участком цепи временно связываются шапероны. Белки-шапероны участвуют в формировании трехмерной структуры цепочки аминокислот данного белка. Эти белки направляют процесс свертывания цепи путем подавления нежелательных побочных взаимодействий.

Когда вновь образованный белок приобретает правильную вторичную и третичную структуру он проверяется на правильность упаковки. Этот процесс реализуется также шаперонами. Например, если после начального этапа гликозилирования на концевых остатках полисахаридных цепей нет глюкозы, то шаперон не присоединяется к данному экспортируемому белку и наш белок выпускается из эндоплазматической сети.

После этого белки начинают концентрироваться в специальных местах на шероховатом эндоплазматическом ретикулуле. Эти места называют выходными сайтами или выходными дверями из эндоплазматической сети. Их строение очень специфично. Они представляют собой ветвящиеся в пространстве сплетения, состоявшие из коротких трубочек и мембранных почек. Эти трубчатые сплетения содержат повышенные концентрации белков-CHAPERON и здесь же происходит концентрация мембранных белков, идущих на экспорт вдоль секреторного пути (см. Приложение V).

3. Пришивание GPI (ДЖИПиАй) к одной из аминокислот нужно для того, чтобы потом белок связывался с определенной липидной молекулой и функционировал почти как мембранный белок. Это происходит в просвете эндоплазматической сети или пластинчатого комплекса Гольджи.

В эндоплазматической сети происходят следующие химические модификации белков: соответствующая пептидаза отщепляет сигнальный пептид. Фермент узнает точку расщепления в составе специфической N-концевой последовательности белка. Путем окисления боковых цепей цистеина образуются дисульфидные мостики, правильность положения которых контролируется протеиндисульфид-изомеразой. Специальный фермент пептидилпролил-изомераза контролирует цис-транс-изомеризацию X-Рго-связей в синтезируемом пептиде. Трансгликозидазы переносят олигосахариды в блоке с долихолом (длинноцепочечным изопреноидом) на определенные остатки аспарагиновой кислоты в белке, тем самым осуществляя N-гликозилирование белка. Гликозидазы "подстригают" олигосахариды, отщепляя избыточные остатки глюкозы и маннозы. Для того чтобы растущая полипептидная цепь могла свернуться необходимым образом, с еще линейным участком цепи временно связываются шапероны. Эти белки направляют процесс свертывания цепи путем подавления нежелательных побочных взаимодействий. Наиболее важным шапероном, присутствующим в просвете ШЭР, является белок связывания (45).

Когда вновь образованный белок приобретает правильную вторичную и третичную структуру и остатки глюкозы удалены полностью, он перемещается в аппарат Гольджи.

В аппарате Гольджи осуществляются следующие ферментативные стадии модификации белка: фосфорилирование и отщепление с последующим переносом (перегруппировка) остатков сахаров с помощью гликозидаз и гликозилтрансфераз. Эта модификация имеет целью образование специфической олигосахаридной структуры в гликопротеинах. Наконец, в секреторных гранулах отщепляется еще один пептид, прежде чем содержимое секреторируется посредством экзоцитоза. Это отщепление, катализируемое специфическими пептидазами, выполняет функцию активации секреторируемого белка. Например, отщепление C-пептида (очень короткой цепочки аминокислот) от неактивного про-инсулина приводит к образованию активного гормона инсулина.

5.3. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ

В просвете мембранных органелл секреторного транспортного пути мембранные белки, также, липиды, как и растворимые, могут подвергаться различным модификациям. Наиболее характерной из них для эндоплазматической сети является первичное гликозилирование - ковалентное связывание белковой цепи со сложным олигосахаридом. В результате этого синтезирующийся белок становится гликопротеидом. Процесс присоединения моносахаров с формированием полисахаридных цепочек носит название гликозилирования белков. Гликозилирование белков обычно происходит в просвете органелл секреторного транспортного пути и редко бывает в цитоплазме.

Ферменты транс-гликозидазы переносят олигосахариды в блоке с долихолом (длинноцепочечным изопреноидом) на определенные остатки аспарагиновой кислоты в белке, тем самым осуществляя N-гликозилирование белка. Гликозидазы правильно "подстригают" олигосахариды, отщепляя избыточные остатки глюкозы и маннозы.

Растворимые и мембранные белки, попавшие в эндоплазматическую сеть подвергаются так называемому гликозилированию, то есть процессу, в результате которого к полипептидным цепочкам присоединяются цепочки полисахаридов. Эту работу совершают специальные ферменты гликозидазы и гликозилтрансферазы. Они вместе с мембранными переносчиками моносахаров, перемещающими моносахара из цитоплазмы через липидный бислой в просвет цистерн аппарата Гольджи, составляют основу белкового состава аппарата Гольджи. Олигосахаридное ядро, состоящее из 14 мономеров моносахаров, присоединяется к той части мембранного белка, которая расположена в просвете эндоплазматической сети и также ко многим гликозилируемым белкам. Ферментов гликозилирования в АГ около 200 штук (200).

Но вначале белки должны быть правильно свернуты в пространстве. Эту задачу решают специальные белки шапероны, которые в условиях высокого восстановительного или редокс-потенциала среды, созданного в просвете эндоплазматической сети, правильно свертывают белки и закрепляют свертывание путем образования двойных соединений остатков серы.

После того, как сигнальный пептид оказывается внутри просвета эндоплазматической сети он отрезается от полипептидной цепочки, следующей за сигнальным пептидом, и эта цепочка, после завершения синтеза белка на информационной РНК, оказывается свободно диффундирующей внутри просвета эндоплазматической сети. Для того, чтобы она была правильно упакована в трехмерном пространстве, существуют специальные белковые машины, так называемые шапероны (или формообразователи). Они связываются с неправильно или неполностью свернутыми в пространстве белками и не выпускают тем самым их из эндоплазматической сети, поскольку они сами взаимодействуют с резидентными, то есть постоянно расположенными в эндоплазматической сети белками. Как только секретируемый белок свертывается правильно, шаперон уже не может к нему прикрепиться, так как локусы, ответственные за это прикрепление, оказываются внутри свернутой цепочки, будучи недоступными для шаперона. Тем самым секретируемый белок оказывается доступным для других белковых машин, ответственных за выход из эндоплазматической сети.

Большинство белков, синтезированных в гранулярной эндоплазматической сети, относится к гликопротеидам. Связывание синтезирующейся белковой цепи с олигосахаридами происходит в процессе синтеза аминокислотной цепи. При этом на белковую молекулу переносится готовый блок олигосахаридов, который связывается с аспарагиновыми остатками белковой молекулы. Этот олигосахаридный комплекс содержит 2 молекулы N-ацетилглюкозамина, 9 молекул маннозы и 3 молекулы глюкозы и связан со специальным липидом долихолом на внутренней поверхности мембраны эндоплазматической сети. По мере транслокации (переноса) белковой цепи во время ее синтеза, каждый аспарагиновый остаток связывается с олигосахаридным комплексом, с помощью фермента, являющегося интегральным белком мембран эндоплазматической сети. Первичной модификации, гликозилированию, подвергаются как растворимые, так и мембранные белки, синтезирующиеся в эндоплазматической сети.

В процессе O-гликозилирования происходит присоединение одного-двух углеводных остатков преимущественно к аминокислотам серину и триптофану, но иногда и по другим аминокислотным остаткам (например, по гидроперину, как это происходит в растительных белках интенсинах). В одной молекуле полипептида может быть множество участков так называемого

O-гликозилирования. O-гликозилирование происходит без участия мембрано-связанного посредника. Существуют данные о том, что процесс O-гликозилирования начинается очень скоро после покидания белком эндоплазматического ретикулума, возможно, уже в промежуточных органеллах, то есть органеллах, которые располагаются на пути из эндоплазматической сети к аппарату Гольджи и продолжается, вероятно, вероятно, в нескольких отделах аппарата Гольджи.

N-гликозилирование осуществляется путем присоединения полисахаридной цепи к аминокислоте аспарагину, расположенному через один аминокислотный остаток от триптофана, и происходит поэтапно. Процесс этот имеет следующие стадии.

1. Находясь в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, белок взаимодействует с мембрано-связанным донором олигосахаридов долихол- фосфатом, переносящим на белок слабоветвленную олигосахаридную цепочку, состоящую из девяти остатков маннозы и трех остатков глюкозы. Эта цепочка прикрепляется к белку через два остатка N-ацетилглюкозамина.

2. В эндоплазматическом ретикулуме работают также глюкозидаза I и глюкозидаза II, которые затем удаляют остатки глюкозы от получившегося гликопротеина. Локализованный в цис-отделе аппарата Гольджи фермент маннозидаза I удаляет четыре остатка маннозы. В так называемом медиальном Гольджи работают ферменты N-ацетилглюкозамин-трансфераза-I, маннозидаза II и N-ацетилглюкозамин-трансфераза-II.

3. На транс стороне аппарата Гольджи располагаются и активно функционируют ферменты фукозилтрансфераза, галактозилтрансфераза и сиалилтрансфераза. Они завершают модификацию сахарозной цепочки, соответственно присоединяя к получившемуся гликозилированному белку моносахарид фукозу и три остатка сиаловой кислоты, то есть гликозного кольца с окисленным атомом углерода.

Важнейшее значение в регуляции посттрансляционной модификации секреторируемых и мембранных белков имеют так называемые белки ферменты гликозилирования, расположенные в эндоплазматической сети и в области пластинчатого комплекса. Эти белки относятся к мембранным белкам 2 типа. Они имеют очень короткий хвост, выступающий в цитоплазму и большой участок,

расположенный в просвете эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса. Этот участок имеет ферментативную активность и именно этот свернутый в глобулу участок переносит моносахарид на цепи сахаров, прикрепленных к одной из аминокислот на цепи молекулы белка.

В аппарате Гольджи осуществляются следующие ферментативные стадии модификации белка: фосфорилирование и отщепление с последующим переносом (перегруппировка) остатков сахаров с помощью гликозидаз и гликозилтрансфераз. Эта модификация имеет целью образование специфической олигосахаридной структуры в гликопротеинах. Наконец, в мембранной тубулярной сети, расположенной на уровне транс-Гольджи отщепляется еще один пептид, прежде чем содержимое секретируется посредством экзоцитоза. Это отщепление, катализируемое специфичными пептидазами, выполняет функцию активации секретируемого белка. Например, отщепление С-пептида от неактивного про-инсулина приводит к образованию активного гормона инсулина.

Если убрать ферменты гликозилирования с помощью лекарств или с помощью модификации внешней среды, то какая-то полисахаридная цепочка будет или ингибирована или будет сверхэксперсироваться.

Если обратиться снова к аналогиям, которые я уже использовал в данной книге, то можно сказать, что во время прохода белков по транспортному внутриклеточному пути часть участков узкой магнитофонной ленты обрезаются, с другой стороны, к узкой магнитофонной ленте приклеиваются куски широкой магнитофонной ленты, то есть формируется цепь, состоящая из моносахаров. Более подробное описание того, как функционирует внутриклеточный транспорт, заинтересованный читатель найдет в Приложении V.

5.4. ПОСТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ

В цитоплазме белки подвергаются следующим модификациям (изменениям белковых цепей): 1) свертывание в трехмерную структуру, 2) липидизация, то есть присоединение одной или нескольких жирных кислот к аминокислотам пептидной цепи, 3) присоединение убиквинона.

1. Образование трехмерной упаковки белка в цитоплазме совершается с участием особых белков шаперонов.

2. Присоединение жирных кислот к какой-либо аминокислоте. После этого белок приобретает способность обратимо встраиваться в бислой липидов. Если таких жирных кислот пришито к белку две, то такое встраивание становится практически необратимым.

5.5. УДАЛЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗУЕМЫХ БЕЛКОВ

Убиквитин – небольшой белок, состоящий из 76 аминокислот. Присоединение убиквитина маркирует белок, который должна разрушить протеосома – особый комплекс белков. Если белок не участвует в биохимических реакциях и не взаимодействует с другими белками, то его находит и метит специальный фермент, пришивая к нему короткий полипептид, называемый убиквитином. После присоединения нескольких таких остатков к нашему белку, данный белок захватывается протеосомой и разрезается.

Если продолжить поиск аналогий, то дело можно представить так. Если белок не используется в составе белкового комплекса, то он часто оказывается в цитоплазме один. Внутрицитоплазматическая милиция регулярно проводит рейды по отлавливанию таких одиночных белков–тунеядцев. Если внутриклеточная милиция встретит такие белки и увидит белок вне комплекса (помните рейды КГБ по магазинам при Андропове? Почему не на работе?), то ее сотрудники – ферменты, ответственные за пришивание убиквитина, приклеиваются к данному одиночному белку и совершают акт убиквитинирования. Они как бы приклеивают к тунеядцу узенькую короткую узкую магнитную ленточку убиквитина. Если таких штрафов–ленточек набирается несколько, то к белку подходит протеосома и бросает в крематорий или машину для приготовления фарша мясорубку, где его разрезают.

Недавно показано, что присоединение убиквитина к белкам митохондрий ведет к их быстрому захвату в аутофагосомы, органеллы, ответственные за переваривание других органелл,(183). Аутофагосомы являются структурами, в которые клетка сбрасывает ненужные ей или поврежденные органеллы. Эти органеллы сначала отделяются от остальной массы цитоплазмы с помощью особой мембраны, а затем полученная структура сливается с лизосомами, ферменты которых и разрушают захваченные в аутофагосомы органеллы и химические соединения. Протеосома представляет собой специализированный комплекс–агрегат из нескольких белков.

Он имеет форму трубы, куда заходит меченный убиквитином белок и режется на части: на фрагменты и аминокислоты.

Итак, клетка быстро распознает те белки, которые не используются. Если белки работают, то они большую часть времени проводят в составе белковых комплексов, если белки не работают, то их, после маркирования специальной меткой, разрушает система протеосом. Если ненужные белки не убирать, то эффект будет такой же, как внедрение в геном добавочного гена или убиение одного гена из генома. Как видим, и здесь для реализации функции отдельно взятого гена требуется координированное участие сотен и тысяч других генов.

Если в качестве аналогии генома брать оркестр в целом, а в качестве аналогии белка – звуковые фразы, то посттрансляционная модификация белка аналогична прохождению звука через усилители.

Таким образом, сама по себе информация, записанная в генах (термин используется условно) не несет полной информации даже о самом белке. Она становится полной только в рамках всего генома, после обработки синтезированной полипептидной цепи другими белками и переноса полученного белка с помощью других белков в нужное для его функционирования место.

5.6. ГЕНОТИП И ФУНКЦИЯ БЕЛКОВ

Имеется разрыв между пониманием, зачастую до мелких деталей, молекулярных механизмов работы белковых машин и общим пониманием физиологии процесса наследования, процессов транспорта. За последние несколько лет они расшифровали полные последовательности ДНК геномов множества организмов. В 2009 году список живых существ, генетический паспорт которых появился у ученых, дополнили лошадь, корова, сорго, картофель и кукуруза. Само по себе клонирование и идентификация нового белка ничего не даёт. Нужно установить его функцию.

После того, как ученые расшифровали геном, то есть полную последовательность нуклеотидов во всей ДНК человека и ряда других организмов, встал вопрос, а что делать дальше. Думалось, что наличие данной информации резко ускорит развитие молекулярной биологии. На самом деле этого не произошло. А дело в том, что пока никто не знает точных механизмов работы даже

отдельно взятой клетки, не говоря уже о том, как развивается во время эмбриогенеза самый сложный многоклеточный организм. Наверное, единственный крупный результат программы по расшифровке ДНК у человека – это тот факт, что теперь достаточно легко идентифицируются белки, задействованные в различных заболеваниях и при различных экспериментальных воздействиях.

Хотя геном человека в целом и расшифрован, но ещё остаётся несколько регионов, которые считаются незаконченными. Прежде всего, это центральные регионы каждой хромосомы, известные как центромеры, которые содержат большое количество повторяющихся последовательностей ДНК. Центромеры имеют длину миллионы (возможно десятки миллионов) пар нуклеотидов их сложно секвенировать (расшифровывать последовательность нуклеотидов) при помощи современных технологий. Последовательность нуклеотидов на концах линейных хромосом (в теломерах) также состоящие из повторяющихся последовательностей, и по этой причине в большинстве из 46 человеческих хромосом их расшифровка не завершена. Существующие технологические ограничения препятствуют их секвенированию. Кроме того, в геноме каждого индивидуума есть несколько локусов, которые содержат много семейств множественных генов, которые также сложно расшифровать с помощью основного на сегодняшний день метода фрагментирования ДНК. В частности, эти семейства кодируют белки, важные для иммунной системы. Кроме перечисленных регионов, остаётся ещё несколько брешей, разбросанных по всему геному, некоторые из которых довольно крупные, но есть надежда, что все они будут закрыты в ближайшие годы.

Далее, думалось, что наличие генотипа позволит быстренько найти ингибиторы белков, ответственные за развитие наследственных болезней человека и человечество получит горы лекарств от всех болезней. Но и эти мечты не сбылись. Да, белки идентифицированы, но чтобы сделать лекарство, надо знать все о том, как этот белок транспортируется и как работает в клетке, а здесь снова обнаружились проблемы. Как и в случае формальной генетики, исследователи столкнулись с догмами. Например, до сих пор любая статья о транспорте белков в клетке начинается с фразы, "как известно, белки транспортируются с помощью везикул". Но уже давно установлено, что это не верно, но ничего не меняется. Без знания механизмов транспорта и способов образования органелл в

разных клетках организма создать эффективных лекарств не удастся.

Кроме того в результате расшифровки генома человека, идентифицировано несколько новых белков с неизвестной ранее функцией (156). Их быстро клонировали, то есть идентифицировали последовательность их нуклеотидов и стали изучать их функциональную роль. Но результат данного направления минимален. Каких-то прорывных открытий сделать не удалось. Следующим важным эффектом после расшифровки полного генома человека стало взрывное развитие такого направления в молекулярной и клеточной биологии, как поиск белков, взаимодействующих с данным исследуемым белком. Появились целые схемы таких взаимодействий. Однако пока практической и научной пользы от всех этих расшифровок мало.

Обычно под взаимодействием имеют в виду обычное электростатическое или гидрофобное склеивание белков. С помощью специальных методов были получены огромные карты схемы взаимодействия белков. И тут исследователей даже на уровне клетки ждал новый тупик. Предположим, что наш белок взаимодействует с 400 другими различными белками. Как, например, в случае с белком, ответственным за развитие муковисцидоза (см. Приложение X). О чем это говорит? Да ни о чем, если нет точного представления о том, как работает клетка. А вот с этим сейчас большие проблемы.

5.7. ВИДЫ БЕЛКОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ

Белки состоят из несколько активных функциональных единиц, соединенных цепями аминокислот, вставками, которые часто имеют значение для адекватной трехмерной упаковки белка или цепочками, которые определяют вид и совместимость наборов генов, но которые почти никак не изменяют свойства белка, если в этих участках белка заменять аминокислоты.

Белки могут быть классифицированы на основе такого признака, место их синтеза (цитоплазма или эндоплазматическая сеть), по тому, где место их основной функции (ЭР, АГ, цитоплазма, протеосомы, лизосомы...) как они синтезируются и куда потом доставляются транспортной системой клетки

Как я уже писал выше, белки синтезируются для разных целей.

1. На цитоплазматических рибосомах и полисомах синтезируются белки для нужд цитоплазмы и ядра.
2. На эндоплазматической сети синтезируются мембранные белки для внутренних нужд и для реализации связи между клетками. Там же существует синтез внутрипросветных резидентных белков для эндоплазматической сети, для аппарата Гольджи, лизосом, а также синтез и секреция белков ферментов и их помощников, синтез и секреция структурных белков матрикса и сигнальных белков

Многие белки могут быть сгруппированы в семейства – коллагены, глобины, эластины, актины, сериновые протеазы... Белки одного семейства близки как по своей функции, так и по аминокислотной последовательности. Они произошли в результате удвоения и дивергенции одного гена. Они используются разными тканями, где их функция наиболее оптимальна. Белки одного и того же типа, взятые от разных организмов, замещать друг друга. Если пересадить белок Сек13 из дрожжей человеку, то человеческие клетки будут работать нормально, конечно, если при этом не произойдет значимых гибридизационных осложнений.

Имеются белки с двойными функциями, например, белок БАРС, – повторюсь – который регулирует и интенсивность считывания генетической информации и участвует в разрушении шеек мембранных почек, что ведет к появлению мелких (52 нм в диаметре) мембранных пузырьков (233). Белки могут выполнять другую, обычно параллельную первой функцию, если субстрат другой, похожий. Или другой ионный состав цитоплазмы, то специфика действия фермента может быть изменена.

Белки могут быть классифицированы по разным параметрам.

1. Белки, ответственные за состояние многоклеточности.
 - А. Развитие организма.
 - Б. Тканевый гомеостаз, в том числе контроль за клеточным делением.

В клетке белки могут быть ответственны за следующие функции.

1. Клеточное деление
2. Синтез белков и их посттрансляционная модификация.
3. Транспорт белков
4. Цитоскелет
5. Преобразование энергии.

6. Синтез разных веществ. Белков, Липидов, сахаров, полисахаридов.

Белки могут выполнять следующие функции.

1. Белки, обеспечивающие функцию одиночных клеток
2. Белки, нужные для строительства и функционирования многоклеточного организма
 - 1а. Белки, химически изменяющие простые, органические вещества.
 - 1б. Белки, управляющие белками ферментами
 - 1в. Белки, переносящие через мембрану ионы и небольшие органические ионизированные молекулы.
 - 1г. Белки, полимеризующиеся и деполимеризующиеся (цитоскелет)
 - 1д. Белки, синтезирующие биополимеры.
 - 1е. Белки, режущие биополимеры.
 - 1ё. Матриксные белки, образующие матрикс.

Как правило, вся информация о всех свойствах и поведении белка в стандартной клетке записана в последовательности его аминокислот. В последовательности аминокислот могут быть зашифрованы следующие сигналы

1. Сигнальный пептид.
 2. Сигнал для входа в ядро через ядерную пору.
 3. Сигнал выхода из эндоплазматической сети.
 4. Сигнал форфорилирования
 5. Сигнал гликозилирования (Н и О).
 6. Сигнал присоединения жирной кислоты пальмитиновой и т.д.
- ДжиПиАй
7. Сигнал присоединения маннозо-6-фосфата.
 8. Сигнал убиквитирования
 9. Сигналы присоединения коатомера и клатрина.
 10. Сигнал, определяющий место гидролиза ферментом протеазой.
 11. Сигналы, регулирующие выход белка из эндоплазматической сети и из аппарата Гольджи.

Так вход белка в эндоплазматический ретикулум и попадание в пул секреторируемых белков определяется наличием специального сигнального пептида. Позицию белков в эндоплазматической сети определяет длина трансмембранного участка и некоторые последовательности аминокислот. Так, последовательность из 4 аминокислот (лизин, аспаргиновая кислота, глутаминовая кислота и лейцин), имеющаяся на конце аминокислотной цепи белков, которые находятся в просвете эндоплазматической сети, определяет их взаимодействие с КДЕЛ рецептором и их возврат

назад из аппарата Гольджи в случае их попадания в просвет цистерн аппарата Гольджи.

Последовательность из других четырех аминокислот (лизин, лизин, и две любые аминокислоты на С-конце цитоплазматического домена мембранных белков на С-конце цепи (это конец, который оканчивается атомом углерода) ККХХ определяет взаимодействие белков с белковым покрытием мембран под названием коаномер-1 и вызывает блокирование их выхода из эндоплазматической сети. Позиция белков на в аппарате Гольджи определяется длиной и строением участка их аминокислотной цепи, расположенного внутри липидного бислоя, и взаимодействием с другими ферментами гликозилирования, по типу олигомеризации, то есть, образования коротких полимеров. Позиция ферментов лизосом определяется наличием специальной последовательности аминокислот, к которой присоединяется остаток маннозо-6 фосфата. Наличие такого остатка в полисахаридной цепочке ведет к взаимодействию этого белка с рецептором маннозо-6-фосфата, который локализован в мембранной сети, расположенной после аппарата Гольджи, и затем перемещается сначала в поздние эндосомы, а потом после отщепления там от рецептора в лизосомы (см. Приложение V).

Кроме того белки могут классифицироваться с точки зрения молекулярной биологии и "проявляемости" мутаций (см. раздел 6.4). По этой классификации белки могут быть разделены на следующие группы.

1. Изогены. Тот геном, который мы имеем расшифрованным в базах данных, это геном одного какого-то человека. За счет наличия изогенов один и тот же фенотип человека может кодироваться миллионами генотипов. Возникают вопросы. Почему в базах данных белки, последовательности нуклеотидов даны в одном варианте, а не в миллионах возможных? Почему в базах данных мы практически всегда имеем дело не с миллионами вариантов последовательностей нуклеотидов, а с одной? Поэтому там не приведены миллионы возможных изогенов? Ответ прост. Миллионы лет эволюции привели к тому, что природа подобрала такие сочетания генов, которые ни в одном даже самом небольшом участке при синтезе незрелой и зрелой мРНК не дают комплементарных цепей, способных к склеиванию.

Аллельные (то есть образующие пару генов в парных хромосомах – один от отца, другой от матери) гены, кодирующие белки, можно разделить на несколько групп с точки зрения того, насколько их функция отличается друг от друга. Как я уже писал, один и тот же белок может кодироваться тысячами, а может миллионами разных генов. Это число можно подсчитывать для каждого отдельного белка. Это связано с тем, что одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими триплетами нуклеотидов. Двумя исключениями из данного правила являются метионин и триптофан. Метионин всегда начинает аминокислотную последовательность любого белка, а тирозин обладает уникальным среди аминокислот боковой группой, имеющей форму восьмерки, которая состоит из бензольного кольца и пятичленного гетерокольца, содержащего азот. Следовательно, семейство генов, кодирующих данную цепь аминокислот, может быть представлено как связка пучков последовательностей нуклеотидов, которые сходятся в точках, где в белке расположены метионин и триптофан. Такая ситуация требует для своего обозначения специального термина. Назовем последовательности нуклеотидов, дающие при синтезе абсолютно одинаковые белки, изоэлогичными генами или изогенами.

Тот же самый человек в других соматических клетках может иметь изогены того же самого белка, поскольку не во всех клетках синтезируются все гены. Те, которые могли бы быть подвергнуты гибридизации, могут не экспрессироваться, не синтезироваться, будучи заблокированными на уровне гетерохроматина. Поэтому, если для клонирования человека берется соматическая клетка, то очень велика вероятность того, что она будет страдать от гибридизационных осложнений транскрипции. Наличие возможной межмолекулярной гибридизации может маскироваться низким уровнем синтеза белков, которые могли бы давать феномен гибридизации с изогеном, полученным в результате мутации. Получается, что у одного и того же человека может быть миллион близнецов, которые существенно отличаются по генотипу, но абсолютно одинаковы по фенотипу.

2. Гомогены. Если мы учтем, что большинство аминокислот имеют гомологичные аминокислоты, видимо, опять за исключением метионина и триптофана, то пучки нуклеотидных последовательностей, расположенных между метионинами и триптофанами или между метионином и триптофаном будут ещё гуще. Последовательности нуклеотидов, дающие при синтезе белки, которые практически не отличаются по своей функции из-за того,

что там аминокислоты заменены на свои гомологичные, гомологичными генами или гомогенами. А белки, которые получаются при синтезе из гомологичным генов или гомогенов, гомологичными белками. Другими словами, изоэволюционные последовательности дают совершенно одинаковый белок. Гомологичные последовательности дают белки почти совершенно одинаковые по функции.

3. Дублируемые белки. Изоформы белков (232). Изоформы белков и должны быть гомоформы. Отличие в том, что это мутации с той же самой рамки считывания сплайсинга. Изоформы меняется рамка сплайсинга.

4. Незаменимые белки. Число их невелико. Так на моей памяти это белки коаптомера номер один и два. После их удаления клетки обязательно гибнут.

5. Заменяемые или функционально параллельные белки – белки, которые находятся в аллельной паре, но имеют разное строение главных функциональных групп, мы назовем функционально различными изоформами, в случае, если при их образовании используется альтернативный сплайсинг, и негативно-доминантными белками, если имеется замена консервативной аминокислоты на негомологичную, что ведет к изменению функции данного белка.

5. Белки с двойной функцией. Обычно в тех, частях белков, которые выполняют определенную биологическую функцию, наиболее важные для этой функции аминокислоты оказываются очень консервативными в течение эволюции. Это обстоятельство легко распознается современными компьютерными программами, ориентированными на сравнение последовательностей нуклеотидов и аминокислот.

6. Повреждающие мутантные белки, которые блокируют функцию нормального белка.

7. Выбитые белки вследствие сдвига рамки считывания или мутаций в начальном кодоне данной рамки считывания...

8. Гибридизирующие белки (а точнее гены) – это гены, транскрипция с которых ведёт к внутримолекулярной или межмолекулярная гибридизация.

Сейчас, у нынешних организмов подавляющее большинство преобразований основаны на "приклеивании" одного белка к другому или к небольшой молекуле. При склеивании изменяется метаболическая активность белка, его каталитические (энзиматические) свойства. Обычно взаимодействия белков основаны на следующих феноменах.

1. Электростатическое склеивание.
2. Гидрофобное склеивание (минимизация свободной энергии).
3. Белки могут погружать в мембрану свои гидрофобные участки и закон минимизации свободной энергии не позволяет им отклеиться от мембраны, если там имеется гидрофобный участок.

5.8. НЕНУЖНЫЕ ГЕНЫ ИЛИ ЧТО ПОКАЗАЛИ ЭКСПЕРИМЕНТЫ С УДАЛЕНИЕМ ГЕНОВ?

В последние годы проведена масса экспериментов по удалению того или иного гена или блокированию функции данного гена. И оказалось, что имеется огромное число случаев, когда удаление или мутация отдельного гена не влияет на фенотип (182).

Из 6000 генов дрожжей только 1200 необходимо для жизни. Большинство из остальных 4800 при полном удалении не дают почти никакого фенотипа. После их удаления по отдельности клетка выживает. То есть, они могут быть компенсированы почти полностью. Как при остром воздействии – не ясно. Таких ситуаций особенно много встречается при изучении мышей. По мышам даже хотят основать специальный журнал, где можно было бы публиковать генные нокауты, то есть описания мышей, у которых с помощью генной инженерии удален тот или иной ген, но никаких проявлений отсутствия гена не обнаруживается, то есть без фенотипа (185).

Основной урок из экспериментов с удалением того или иного гена состоит в том, что нет незаменимых генов, кроме самых древних и общих, например, коацерват для животных клеток.

Исходя из данных опытов все гены (а точнее белки) могут быть разделены на следующие группы:

1. Абсолютно незаменимые – без этих генов после удаления клетки немедленно погибают или подвергаются апоптозу, самоубийству клетки. Мышиные эмбрионы после удаления данных генов гибнут. Клетки гибнут после удаления функции генов с помощью

интерферирования РНК. Имеются существенные изменения после блокирования функции с помощью микроинъекции в клетку ингибирующих блокирующих антител или других подобных воздействий. Примерами могут служить коатомер-1 - у животных, коатомер-2 - у растений и дрожжей. Саp1п входит в состав белкового комплекса, который является почти не заменимым для дрожжей и растений, но заменим для животных.

2. Почти не заменимые - мышинные эмбрионы без этих генов живут эмбрионы, но плохо. Повреждения заметны после экспериментов с интерференцией РНК.

3. Частично заменимые - эмбрионы после удаления таких генов не страдают. После РНК-интерференции изменения слабые, а после микроинъекции антител - чуть заметные изменения.

4. Заменимые. Эмбрионы живут. Эффекта интерференции РНК почти нет. После антител почти нет эффекта.

Удаление кавеолина-2 у мышей вообще не влияет почти ни на что. Некоторые отклонения можно обнаружить только при сверхнагрузке. Мыши, у которых был из генотипа удален белок кавеолин-1 (это белок, который обуславливает образование мелких мембранных пузырьков на плазматической мембране синтезирующих его клеток), обнаруживали также резкое снижение концентрации другого сходного белка кавеолина-2, хотя уровень его транскрипции был не изменен. Оказалось, что кавеолин-1 и кавеолин-2 образуют комплекс друг с другом. Кавеолин-2 деградирует за счет его разрушения в протеосомах, так как ингибирование функции протеосом возвращает исходный уровень кавеолина-2 (190).

Удаление у мышей гена, кодирующего так называемый белок Прион, также не дает четко идентифицируемого фенотипа. Имеется очень небольшое изменение некоторых, казалось бы, абсолютно не связанных признаков. Например, увеличение чувствительности к гипоксии и ишемии. Напротив, если у рыбы-зебры удалить тот же ген, кодирующий белок Прион, то возникает резкое нарушение ее эмбрионального развития (143).

5.9. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ

Белки можно представить в виде структур, состоящих из 2 частей. Для одной части, активной головки, природа отобрала все возможные комбинации из аминокислот, обладающие ферментной активностью для химических реакций или для стимуляции подобных

реакций другими белками. Вторая часть – хвост не имеет определенной ферментной структуры. Хвосты определяют упаковку и подбор белков по видам. Хвосты определяют, подходят ли белки данному виду. Активные части одинаковы почти у всех животных. Белки я предлагаю представить в виде клубков из склеенных узких магнитных лент для магнитофонов. К ним приклеены более широкие магнитные ленты для видеоманитофонов. Это полисахаридные цепи. Магнитная лента, свернутая в клубок – это полипептидная цепь.

Большинство белков может осуществлять свою функцию только при взаимодействии с другими белками (204). При взаимодействии белки обычно приклеиваются друг к другу с помощью различных механизмов. Приклеивание к данному белку другого белка часто дает видимый эффект в виде изменения трехмерной организации изменения функциональной активности белка.

Для выполнения своей специфической функции белок нуждается во множестве партнеров. Выполнение большинства функций белки осуществляет в составе белковых комплексов, то есть они взаимодействуют с другими белками. Эти взаимодействия могут быть специфическими и неспецифическими. Кроме специфических в клетках имеется множество неспецифических взаимодействий. Например, белок СФТР, мутации в котором ведут к развитию муковисцидоза (см. Приложение X) имеет 400 партнеров, с которыми он взаимодействует (а проще говоря, может приклеиваться).

Белки часто взаимодействуют друг с другом вроде бы случайным образом. Результатом такого взаимодействия может быть 1) образование химического соединения, 2) электростатические взаимодействия, 3) взаимодействия, которые после склеивания белков друг с другом ведут к уменьшению площади гидрофобной зоны, обращенной в водный раствор, 4) взаимодействия, ведущие к снижению энтропии.

Взаимодействия между белками довольно консервативны в эволюции и эти взаимодействия имеют функциональное значение (174). Какова функциональная роль этих взаимодействий? По сути, сейчас клеточная биология в тупике. Она не способна объяснить функциональный смысл миллионов взаимодействий белков, обнаруженных в ходе экспериментов. Тем самым, видимо,

проявляется ещё один уровень "буферирования" генома (см. раздел 12.10).

Итак, посттрансляционная модификация белков вовлекает в процесс другие белки, а значит, другие гены. Идея шариков-генов не верна – есть программа развития. Без взаимодействия с другими белками информация, записанная в гене, реализована быть не может, что свидетельствует о правоте Лысенко и его последователей.

ГЛАВА 6. СТАБИЛЬНА ЛИ НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ?

"...необходимо иметь смелость видеть вещи такими, какие они есть".

(О. Шпенглер)

В данной главе я рассмотрю вопрос, насколько стабильна информация, записанная в последовательности нуклеотидов, будут описаны механизмы изменений в молекуле ДНК, дана их классификация и доказано, что в процессе эволюции организмы научились бороться с нестабильностью генома, используя несколько способов, в частности увеличивая "буферность" и избыточность генома.

В споре формальных и мичуринских генетиков одни преувеличивали роль стабильности, другие – роль изменчивости. И обе стороны были не правы. Хотя все же мичуринцы были более правы, чем формальные генетики. Н. К. Кольцов, например, утверждал: "Химически генома с её генами остаётся неизменной в течение всего овогенеза и не подвергается обмену веществ — окислительным и восстановительным процессам". На самом деле, хотя изменчивость нуклеиновых кислот и белков очень велика, стабильность признаков обеспечивается "буферной емкостью" всего генома, но "буферность" генома не безгранична. Что и утверждал Лысенко. Здесь я буду как раз говорить об изменчивости генома.

6.1. СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА

Физиолог, академик Л.А.Орбели как-то в шутку заметил (33), парируя доводы ламаркизма, тысячелетиями евреям режут препуции, однако все их мальчики рождаются необрезанными. То

есть обрезание у евреев в течение тысячелетий не привело к исчезновению у них крайней плоти. То же самое можно сказать о женщинах, которые уже миллионы лет лишаются мужчинами невинности, а девственная плева, тем не менее, у них не исчезает.

Лысенко же и мичуринцы говорили, что изменения наследственных признаков под влиянием измененных условий жизни НЕ случайны, а НАПРАВЛЕННЫ. "Современная" молекулярная генетика и здесь сдала позиции, которые защищали Н.И. Вавилов и "классическая" генетика: с точки зрения "современной" молекулярной генетики, мутации не случайны, а зависят от типа подвижного элемента, внедряющегося в ген.

А возьмем знаменитые опыты акад. Ремесло по трансформации пшеницы в озимую. Оказывается, что под влиянием "стресса" (подзимний посев яровой пшеницы - чем не "стресс"?) мобильный контролирующий аппарат генома так перестраивается, что начинается процесс унаследования нового свойства. Причем этот процесс идет ступенчато - в 3, 5 поколений ("по Лысенко!"). И возникающие при этом наследственные изменения носят явно приспособительный характер.

Лысенко и мичуринцы говорили, что изменения наследственных признаков под влиянием измененных условий жизни НЕ случайны, а НАПРАВЛЕННЫ и соответственны измененным условиям жизни организмов. "Современная" молекулярная генетика и здесь сдала позиции, которые защищали Н.И. Вавилов и "классическая" генетика: с точки зрения "современной" молекулярной генетики, мутации не случайны, а зависят от типа подвижного элемента, внедряющегося в ген.

Лысенко и мичуринцы, исходя из своей концепции наследственности, говорили, что изменения наследственных признаков ("мутации генов"), прежде всего, происходят под влиянием внешних факторов! И так называемая "современная" генетика - молекулярная генетика - ПРИЗНАЛА, что в этом вопросе "классическая" генетика (и Н.И. Вавилов) были НЕПРАВЫ. И по "современной" молекулярной генетике изменения наследственности могут быть обусловлены внедрением в гены внешнего мобильного "контролирующего" элемента - полностью по Лысенко.

6.2. ЧТО ТАКОЕ МУТАЦИЯ?

В связи с различиями во взглядах мичуринцев и формальных генетиков и подобной организацией генетического кода, возникает вопрос, а что же такое мутация. Начну я с определения фенотипа. Фенотип – это набор признаков, которые характеризуют результат, полученный в процессе реализации имеющейся наследственной информации во время эмбриогенеза или перевода имеющегося в клетке генетического кода в набор белков данной клетки. Для обозначения резких изменений в фенотипе изначально и был предложен термин мутация.

Мутации были открыты довольно давно, но понимали их тогда довольно своеобразно, не так, как сейчас. Термин «мутация» ввел голландец ДеФриз, который, выращивая цветы примулы (*evening primrose*), обнаружил, что в потомстве даже совершенно чистосортных линий появляется очень небольшое число особей – скажем, две или три на десятки тысяч с малыми, но скачкообразными изменениями. ДеФриз обнаружил, что иногда семена дают много новых вариаций цветков. Он назвал эти внезапно возникшие изменения «мутациями». Однако ДеФриз лишь озвучил то, что было у других на языке. Ещё в 1899 году русский ботаник С. Коржинский (1861-1900) писал в Петербурге о внезапных скачкообразных «гетерогенных» отклонениях. Как обычно, мутационная гипотеза ДеФриза была принята не сразу.

Итак, обратите внимание начальное понятие мутация снова было связано с внешними ПРИЗНАКАМИ, а не с геном. Признаки эти проявлялись на уровне фенотипа.

6.3. ПЕРВАЯ ТАЙНАЯ ПОДМЕНА

Мутации по ДеФризу означали скачкообразные изменения фенотипа. Следовательно, изначально мутация – это резкое изменение признака или фенотипа в целом. А теперь следите за руками. Ни с того, ни с сего нынешние генетики начинают подменять это понятие и вместо слова ПРИЗНАКОВ, вставляют слово ДНК – в настоящее время мутацией (от лат. *mutatio* – изменение, перемена) называется любое изменение в первичной последовательности ДНК, все устойчивые наследуемые изменения в последовательности нуклеотидов ДНК, независимо от их функциональной значимости, локализации и влияния на жизнеспособность особи.

Следовательно, сейчас понятие мутации является более широким по сравнению с понятием мутантного гена–аллеля. Тем самым верная в целом и понятная в то время идея ДеФриза была тихой сапой подменена. Тем самым нынешние молекулярные генетики переопределили термин мутация, что, кстати, запрещено в науке, и теперь называют мутацией изменения в последовательности НУКЛЕОТИДОВ ДНК или РНК, если речь идет о вирусах, хранящих наследственную информацию в РНК. Но до сих пор эта подмена не афишируется молекулярными биологами. Но вот цитата "Мутации наследуются так же хорошо, как первоначальные неизменённые признаки..." Так мутация это фенотипический признак или изменения последовательности ДНК? Хорошо бы генетикам определиться.

Но такое определение мутаций ведет без соответствующих объяснений к конфузам, и, по сути, не верно? Причина не только в том, что такая подмена привела к резкому искажению сути дела, причина в том, что в результате такого переопределения термина мутация генетики совсем запутались. Произошло это по следующим причинам.

6.4. КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

Мутации, то есть изменения последовательности нуклеотидов в ДНК, могут быть чрезвычайно разнообразны. Для обозначения мутаций, которые ведут к замене в белке одной аминокислоты на другую, обычно используют однобуквенный аминокислотный код, например: R560T означает замену аргинина (R) на треонин (T) в положении 560, G542X - замену глицина (G) на терминирующий кодон в положении 542, а дельтаF508 - отсутствие фенилаланина (F) в положении 508. Может быть замена двух аминокислот, но в разных участках белка или в разных доменах.

Для классификации мутаций можно использовать разные признаки.

А. Где располагаются мутации, в каком белке, в какой хромосоме, в начале или конце аминокислотной цепи. Мутации могут быть в соматических или в половых клетках.

А1. Мутации могут быть в пределах интронов. Такие мутации важны с точки зрения молекулярной гибридизации мРНК *ин vivo* (*in vivo*), то есть склеивания или интерференции мРНК. Кроме того нельзя

исключить, что мутации внутри интрона могут давать сдвиг рамки считывания.

А2. Мутации могут быть в пределах экзонов и влиять на строение и функцию получаемого белка. Мутации в экзонах могут быть вне активного центра белка, что функционально проявляется довольно мало, и в активном центре белка, что может давать фенотипические проявления.

Б. Мутации можно классифицировать на основании того, как и что изменилось в самой ДНК. Мутации могут захватывать участки ДНК разной длины (от хромосомных инверсий и аббераций до изменения на уровне единичного нуклеотида). Встречаются удаления нуклеотидов, их вставки, замены нуклеотидов или их цепочек.

Б1. Мутации могут захватывать и всего лишь один нуклеотид (его удаление, вставка или замена нуклеотида). Если это единственный нуклеотид, тогда обычно говорится о точковой (точечной) мутации. Удаление или добавление одного или двух нуклеотидов обычно ведет к сдвигу рамки считывания (см. чуть ниже).

При замене одного нуклеотида в кодирующей области гена, то есть в экзоне или цистроне, возможны следующие точечные мутации:

- 1) несмысловая мутация, при которой замена нуклеотида в ДНК и соответствующее изменение кодона мРНК не приводит к изменению последовательности аминокислот в молекуле белка (например, замена кодона УУУ на кодон УУЦ, который тоже соответствует фенилаланину),
- 2) так называемая миссенс-мутация, при которой замена нуклеотидов в ДНК и соответствующее изменение кодона мРНК приводит к замене одной из аминокислот в молекуле белка (например, появление кодона лейцина УУА вместо кодона фенилаланина УУУ),
- 3) нонсенс-мутация, при которых замена нуклеотида превращает кодон в один из терминирующих кодонов (например, появление терминирующего кодона УАА вместо кодона тирозина УАУ).

Мутации могут быть без изменения белка и без гибридизационных осложнений, без изменения белка, но с гибридизационными осложнениями, с гомологичными изменениями белка.

Гибридизационные осложнения могут быть сильными и слабыми. Гибридизационные осложнения могут удалять белок, но при этом обычно ничего не случается или снижать его синтез.

Удаление или добавление одного нуклеотида, что, как правило, ведет к сдвигу рамки считывания. Если один нуклеотид убрать или добавить, то будет сдвиг рамки считывания и будет синтезироваться совсем другой белок. Эффект подобной мутации зависит от того, сколько копий данного гена имеется в генотипе и каково состояние его комплементарного гена-аллеля, то есть комплементарного гена в диплоидном наборе хромосом.

Б2. Мутации могут захватывать протяженный участок молекулы: удаление группы нуклеотидов, замена группы нуклеотидов, вставка группы нуклеотидов. При удалении большей части цепи нуклеотидов (так называемых крупных делециях) затрагивают часть гена, весь ген или группу соседних генов. Удаление группы соседних генов особенно опасно.

Удаление куска ДНК может также привести к слиянию кодирующих последовательностей двух генов и образованию химерного белка. Такие мутации часто происходят при обмене парных хромосом гомологичными кусками. Потеря части нуклеотидной цепи прерывают или приводят к потере кодирующей части гена, и синтеза соответствующего белка не происходит. Кроме того в ДНК могут быть вставлены крупные куски инородной ДНК. Перемещения и удаления кусков ДНК изменяют окружение гена и могут таким образом содействовать его вовлечению в новые контролирующие взаимодействия. Исчезновение всей последовательности нуклеотидов, ответственных за данный белок, – редкое событие, хотя и возможное.

Б3. Те же принципы же можно отнести к участкам хромосом. Замена нескольких аминокислот обычно происходит при видимых хромосомных изменениях (абберациях). Крупные блоки хромосом и их обмен – имеют название хромосомные мутации или абберации. Если идет замена более чем одной аминокислоты, подряд, то обычно изменения пространственной конфигурации белка и его каталитической активности.

Хромосомные мутации посредством больших изменений в ДНК, например, удалений (делеций), вставок, перемещений (транслокаций), или удвоений (дупликаций). Такие большие изменения называются хромосомные нарушения (абберации). Изменения в хромосомах могут происходить в результате штатных ("законных") рекомбинаций между длинными гомологичными

последовательностями. Вставки чужеродного материала в геном облегчают горизонтальный перенос генов. Дубликации поставляют дополнительные копии генов, которые могут накапливать мутации.

Инверсии – это крупномасштабные изменения структуры хромосом (затрагивающие миллионы нуклеотидов); к ним относят удвоения больших цепочек нуклеотидов, удаление участков нуклеотидных цепочек и перенос фрагментов из одной хромосомы на другую. Мутации могут затрагивать как весь геном (3 млрд. пар нуклеотидов), например при триплоидии, когда появляется третий набор хромосом. Трисомия, удаление какой-нибудь хромосомы или добавление лишней, например, игрек-хромосомы. Например, УУХ, будет сверхмужчина.

В. Мутации могут быть классифицированы по тому, когда они возникают.

- В1. Во время копирования при удвоении ДНК
- В2. Во время ремонта цепей ДНК после их повреждения
- В3. При переносе информации с РНК на ДНК
- В4. Во время митоза или мейоза.
- В5. Химические радикалы, в особенности окислительные радикалы (оксирадикалы).
- В6. Радиационные: свет, гамма бета и альфа лучи.
- В7. Вирусные инфекции
- В8. Во время поглощения из среды чужеродной ДНК

Г. Мутации классифицируются и по тому, кто или что является инициатором мутаций их можно разделить на Г1) спонтанные (они происходят сами, спонтанно, без участия человека и клетки, случайно), Г2) индуцированные (человек специально их вызывает) и Г3) направленные (клетка или организма сами ищут нужную мутацию, например, во время иммуногенеза).

Д. Мутации могут быть классифицированы по вызвавшей их причине.

- Д1. Ошибки функционирования белковых или нуклеиновых машин
- Д2. Химические повреждения, в том числе окси-радикалами.
- Д3. Физические повреждения или свето-химические, вызванные светом и другими видами излучений, в том числе ионизирующая радиация.
- Д4. Биологические причины, обработка, транскрипция, перенос мРНК.

Е. Мутации можно классифицировать и по результатам мутаций, то есть по фенотипическому эффекту, который вызывает мутация.

Е1. Так называемые несмысловые или, по моей терминологии, не проявляемые или изогенные мутации. Это замена нуклеотида(ов), не ведущая к замене аминокислоты. Изогенные мутации – это такие мутации, при которых происходит замена нуклеотида таким образом, что один кодон той или иной аминокислоты заменяется на другой кодон, кодирующий ту же аминокислоту. Результат несмысловых (изогенных) мутаций зависит от генотипа. Могут быть мутации, ведущие к возможности склеивания (гибридизации или интерференции) мРНК двух белков. Фенотип будет зависеть от значимости данных двух белков, от наличия функционально параллельных белков и т.д. Изогенные мутации не видимы, если нет гибридационных осложнений.

Е2. Невидимые или гомогенные мутации – это такие мутации, когда одна аминокислота в белке заменяется на гомологичную аминокислоту, то есть сходную по химической структуре и свойствам. Такие мутации могут детектироваться иммунной системой (см. Приложение VII), но функционально они, как правило, не проявляются.

Е3. Замена аминокислоты на негомологичную аминокислоту может давать разные последствия. Мутации можно разделить на малозначимые и значимые. Если замена локализована в неактивном центре белка, то проявления будут минимальными.

Если мутации нарушают функцию белка, то обычно такие мутации должны быть в тех участках белка, которые важны для его функции. 1) нарушающие каталитические способности белка, 2) изменяющие его трехмерную структуру, а значит и ряд функций, 3) затрагивающие сигналы, определяющие локализацию белка и пути его транспорта, 4) затрагивающие участки, обеспечивающие взаимодействие данного белка с другими белками во время выполнения белком своих функций.

При этом могут быть мутации, дающие видимый фенотип при нагрузке. Обычно это мутации в активном центре белка и с формированием доминантной негативности, но при этом, если имеется много функционально параллельных белков. Наконец, существуют мутации, видимые фенотипически, без нагрузки. Обычно это мутации в активном центре белка и с формированием

доминантной негативности, если при этом нет функционально параллельных белков и количество копий данного белка ограничено.

Ж. Мутации могут вести к возникновению альтернативного сплайсинга, – при этом будет синтезироваться несколько другой белок. Удаление старт кодона приведет к тому, что белок не будет синтезироваться и данная цепь нуклеотидов будет просто хаотичным набором аминокислот. Их фенотипическое проявление зависит от генома.

3. Мутации можно классифицировать на рецессивные и доминантные. Но об этом чуть ниже.

6.5. МУТАЦИИ, НАРУШАЮЩИЕ РАМКУ СЧИТЫВАНИЯ

Выше я уже упоминал значение рамок считывания троек нуклеотидов (кодонов) при синтезе мРНК и белка. Но в данном случае мне придется разобрать это более подробно. Причина в том, что нарушение рамок считывания в результате точковых мутаций имеет гораздо больше значение, чем выбивание целого экзона. В Интернете я нашел интересный пример, иллюстрирующий данный механизм.

Вы видите две последовательности букв.

матьматьматьматьмать
__тьматьматьматьматьма

Первая последовательность содержит 5 слов мать. Вторая пять слов тьма. Разница состоит в том, что сдвигается рамка считывания.

Ещё один пример. Ниже приведены две последовательности букв.

РЕКАМАШАРЫБА ЗАРЯ ДЫРЫБА
__КАМАШАРЫБА ЗАРА ДЫРЫБА

Первая из них состоит из слов.

РЕКА МАША РЫБА ЗАРЯ ДЫРЫ

БА остается вне рамки.

Вторая последовательность имеет сдвинутую рамку считывания и мы воспроизводим в уме слова

__КАМА ШАРЫ БАЗА РЯДЫ РЫБА

Теперь давайте посмотрим, а что происходит с генетическим кодом при точковых мутациях. Напомню, что это замена, удаление или добавление одного нуклеотида в цепи нуклеотидов ДНК.

Замена одного нуклеотида в пределах тройки нуклеотидов, образующих кодон, ведет к замене одной аминокислоты или не ведет к такой замене, если аминокислота кодируется несколькими триплетами нуклеотидов. Такой же результат дает и замена двух и даже трех нуклеотидов подряд в пределах кодона (тройки нуклеотидов) той схемы считывания, когда замена трех нуклеотидов происходит после триплета другой аминокислоты, а не распространяется на три триплета. Если одна, две или три замены нуклеотидов располагаются в пределах одного кодона, то есть цепочки из трех нуклеотидов, кодирующих одну аминокислоту, то происходит замена только одной аминокислоты. Если измененные нуклеотиды распространяются на два последовательных кодона, то будут заменены две, следующие одна за другой аминокислоты. Замена нуклеотидов в старт-кодоне может изменить начало считывания и вместо одного будет синтезироваться совсем другой белок.

Иногда замена нуклеотида в кодирующей области изменяет сплайсинг незрелой мРНК, либо образуя скрытый участок или сайт сплайсинга (последовательность нуклеотидов, которая запускает в данном месте сплайсинг), либо нарушая функцию нормального сайта сплайсинга.

Делеции (удаления) или вставки одного или двух нуклеотидов в кодирующей области вызывают мутации со сдвигом рамки считывания, то есть они изменяют разбиение мРНК на кодоны так, что каждый следующий кодон этого гена считывается неправильно. Эти мутации меняют аминокислотную последовательность в белке и часто вызывают преждевременное окончание его синтеза, если сдвиг рамки считывания приводит к образованию терминирующего кодона. Кроме того, небольшие делеции (удаления) или вставки влияют на транскрипцию, сплайсинг или обработку мРНК.

Как и в случае мутаций, сохраняющих рамку считывания, влияние всех этих мутаций может быть минимальным, если имеется функциональный ген-аллель или имеется масса функционально параллельных белков. Если же возникает гибридационные осложнения из-за появления комплементарных участков, то тут все зависит от того, какие гибридационные осложнения. Внутримолекулярные не будут проявляться, а межмолекулярные зависят от того, с мРНК какого белка будет происходить склеивание. Гибридизация с мРНК незаметного белка не даст никакого фенотипа. Но если имеется много функционально параллельных белков, то повреждение "заметного" белка тоже скорее всего не даст ничего, так как его ген-аллель и функционально параллельные белки справятся. Мутация обычно проявляется, если возникает доминантно-негативный фенотип.

6.6. НЕСМЫСЛОВЫЕ, НЕВИДИМЫЕ И ЗНАЧИМЫЕ МУТАЦИИ

Как я уже писал выше, появление мутаций в ДНК ещё не значит, что при этом будут изменены последовательности аминокислот в белке. Если принять за определение мутации изменение последовательности нуклеотидов в ДНК, то огромное количество мутаций окажутся невидимыми исследователю.

1. В геноме человека 95% ДНК не кодируют белки. Изменения последовательности нуклеотидов в цепях ДНК, которые располагаются внутри интронов и в области ДНК, не имеющей смысла, в большинстве случаев никак не отражаются на последовательностях цепей аминокислот и никак не отражаются на фенотипе организма. В молекулярной биологии они называются бессмысленными. Я бы предложил назвать такие мутации молчащими.

2. Миллионы отличающихся друг от друга последовательностей нуклеотидов в ДНК могут кодировать одну и ту же последовательность аминокислот. Генетики их называют бессмысленными. Я бы предложил назвать такие последовательности изогенными. Мутации, не ведущие к изменению последовательности цепи аминокислот, я тоже предлагаю называть изогенными мутациями.

3. Очень часто замена кодонов, которые кодируют одну аминокислоту, на другой кодон, который кодирует другую аминокислоту, почти никак не отражается на функции получаемого в результате аминокислотной цепи. Дело в том, что, как я уже

говорил ранее, очень много аминокислот очень структурно похожи друг на друга и замена одной аминокислоты на ей гомологичную не ведет к существенному изменению функции белка. Или изменения настолько незначительны, что огромная буферирующая система белков со сходными функциями, система изоформ белка, система белков со сходными функциями, ведет к тому, что полученные функциональные нарушения или отсутствуют вообще или перекрываются биологическим разнообразием и не могут быть зарегистрированы. В рамках современного определения мутаций я бы предложил назвать такие мутации ДНК гомогенными.

4. Имеется много случаев, когда удаление обеих аллелей вариантов генов не дает эффекта. Выбывание одного гена (если синтезируется случайный белок или белок вообще не синтезируется или синтезируется тот же белок, но с мутацией, которая не мешает работе тех же белков, полученных от нормальных генов) в случае наличия нескольких абсолютно идентичных (конечно, с оговоркой – функционально идентичных) не дает вообще никакого фенотипа. Это происходит при множественности гена или изогенно-буферируемые мутации за счет наличия изогена (то есть белка, выполняющего сходную функцию). Эти мутанты называют нулевыми (см. подробнее раздел 6.4). Я бы назвал такие мутации незаметные.

5. Выбывание только одного гена из двух имеющихся может не дать никакого эффекта, если для выполнения данной функции у клетки имеется несколько независимых друг от друга белков, кодируемых различными генами. Они могут быть и при наличии только одного гена, но при функциональном перекрытии его работы независимыми генами. Я бы назвал тоже такие мутации незаметные мутации или гомогенно буферируемые мутации.

Итак, во всех перечисленных случаях в результате мутации никаких изменений в фенотипе не будет. Более того, их не будет и при получении гомозиготов по данной мутации. Указанные механизмы демонстрируют, как организм приспособился к тому огромному количеству мутаций, которые на самом деле встречаются в природе. Все это свидетельствует, что утверждение формальных генетиков о стабильности генотипа есть не более чем миф.

Рассмотрим такой пример. Если заменить глицин на фенилаланин в том участке белка ERGIC53 (данный белок участвует в транспорте белков между эндоплазматической сетью и аппаратом Гольджи),

который направлен внутрь цитоплазмы, то транспорт белков по транспортной системе клетки будет чуть замедлен. Тот же результат можно получить, заменяя аминокислоты гомологически в нескольких других белках, расположенных в цитоплазме клетки. Эти мелкие изменения суммируются и могут даже умножаться и давать фенотип, свойственный замене аминокислот на негомологичные им в главных участках белка. Следовательно, накопление таких невидимых мутаций может давать тот же эффект, как и мутации видимые (регистрируемые фенотипически).

Изменение последовательности нуклеотидов может не вести даже к изменению последовательности аминокислот в белке, то есть, вообще при этом нет изменений в генотипе... Огромное число мутаций не вызывает изменений аминокислотной последовательности белков. Могут быть мутации, не нарушающие состав белков. Это когда один триплет, кодирующий одну аминокислоту превращается в другой триплет, который кодирует ту же аминокислоту. Они носят название бессмысловые мутации. Я их называю непроявляющимися мутациями. При таких мутациях имеет место феномен идентичности аминокислотного состава белков.

Если принять, что 95% генома состоит из интронов, что 50% замен нуклеотидов в экзонах вообще не ведут к изменению строения белков, то возникает вопрос, так что же такое мутации? 96–97% замен нуклеотидов вообще не видны никому, кроме ученых занимающихся секвенированием ДНК, то есть определяющих последовательность нуклеотидов в ДНК. Вот такие мутации я и назвал непроявляющимися.

Очень важно осознавать, что многие аминокислоты похожи друг на друга и при замене их друг на друга свойства получаемого белка почти не меняются. Это свойство называется гомологией аминокислот. Если идет замена аминокислоты гомологичной ей, то она никак не проявляется. Аланин на глицин или лейцин на изолейцин или аспаргиновую кислоту на глутаминовую кислоту и наоборот или лизин на аргинин... ничего не дает в плане функции белка. Или же изменения настолько незначительны, что определить их очень трудно. Следовательно, есть огромное количество мутаций, ничего не делающих с функцией белка. Это бывает тогда, когда происходит замена одной или нескольких аминокислоты на другую ей гомологичную(ые).

Имеются специальные компьютерные программы, которые распознают виды белков, учитывая, что гомологичные замены аминокислот существенных изменений в функции белка не вызывают. Одним из побочных эффектов гомологической замены может стать то, что начинают хуже синтезироваться и работать другие белки, если пойдет гибридизация новой мРНК с другой мРНК.

Далее. Очень важно понять, что такое фенотипическое (видимое экспериментатору) изменение. Обычно в качестве мутаций регистрируют существенные изменения в последовательности аминокислот, которое становится видимым фенотипически, т.е. таким, которое замечено экспериментатором, потому что «отклонение от нормы» превышает ошибку измерения. Таких мутаций достаточно мало, они редки. Если же учесть, что очень многие аминокислоты гомологичны, подобны по химической структуре, то число изменений нуклеотидных цепей, которые детектируются на фенотипическом уровне будет ещё меньше. Хотя при этом они будут детектироваться иммунологически, хотя и по-разному.

Видимые исследователю мутации - это такие, которые существенно изменяют функцию активных, консервативных в эволюции участков цепочки аминокислот в белке, осуществляющих сам процесс присоединения одного белка к другому на основе электростатических сил, или непосредственно участвующих в переносе электронов между участком белка и присоединенным органическим субстратом, то есть выполняют каталитическую функцию. В этом случае изменение последовательности аминокислот или трёхмерной организации данного участка, или его окружения ведёт к существенному (то есть, регистрируемому) нарушению функции белка. Именно поэтому такие участки (назовём их функциональными) белка являются наиболее неизменяемыми в эволюции. Другие участки, которые вносят меньший вклад в функцию белка, сильно варьируют между собой внутри разных видов живых существ. Однако варьируют всё же в определённых пределах, таких, чтобы это не затронуло функцию основного участка белка.

В большинстве этих изменений замена одной аминокислоты не влияет на функцию белка и не регистрируется. Например, замена аминокислот гомологичными им в неконсервативных участках белка практически не имеет видимого проявления на уровне фенотипа.

Тем самым, эти другие мутации (те, которые вызывают замену аминокислот аминокислотами, очень сходными по химическому строению, или меняют аминокислоты белка, которые не имеют существенного функционального значения) просто невидимы генетику. Поэтому назовём такие мутации невидимыми мутациями. Однако такие невидимые мутации не остаются бесследными. Хотя они не влияют значительно на функцию белка, тем не менее, они всё же оказывают влияние на процессы в клетке, особенно те, что так или иначе связаны с данным белком. Однако несколько невидимых мутаций в разных белках могут иметь кумулятивный эффект. В научной литературе часто встречающиеся в популяциях варианты последовательностей генов, не приводящие к заметным нарушениям функций, обычно рассматриваются как нейтральные мутации или полиморфизмы, тогда как понятия "мутация" и "мутантный аллель" зачастую употребляются как синонимы.

Мутации нарушают функцию белков, только если они затрагивают главные их центры, те участки, которые определяют главную функцию белков. Поэтому "многобелковые" признаки, то есть зависящие от функции многих белков, не передаются по наследству согласно правилам Менделя, поэтому нет благоприобретения признака отсутствия хвоста ж опытах Вейсмана или препуциума у мужчин-евреев. Значимые, видимые мутации дают симптомо-комплекс, если мутации в нефункциональной части или замена аминокислотой гомологичной, то возникают невидимые мутации.

Только некоторые высококонсервативные аминокислоты в тех частях белка, которые выполняют главные функции, будут давать изменение этой функции и только определенные замены, а не все дадут серьезные нарушения. Самое интересное, что если просто выбить белок, то из-за огромного резервирования функций, опять можно вообще ничего не увидеть. Например, у человека имеется 4 гена, кодирующих первый коллаген. Причем, как правило, молекулы мРНК синтезируются в избытке. Поэтому если выбить один ген, то будет достаточно и одного. Более того, кроме первого коллагена имеется еще с десятков других коллагенов с перекрывающимися функциями и они могут возместить функцию 25% не хватающих молекул первого коллагена.

Итак, из огромного числа возможных мутаций, если считать мутацией изменение последовательности нуклеотидов, только ничтожно малая часть будет отражаться на фенотипе, то есть

внешних и внутренних признаках полученного организма. Одни мутации летальны, и они не могут передаваться следующему поколению, а другие не столь опасны и сохраняются в потомстве.

Если мутации происходят в геноме клеток зародышевой линии человека, все соматические клетки организма-потомка, который развивается из мутантной зиготы, образовавшейся от слияния мутантных гамет, будут содержать эту мутацию. Чем позже в онтогенезе возникает соматическая мутация, тем меньше размер клона мутантных клеток во взрослом организме. Мутации в соматических клетках, возможно, вызывают процессы старения, рак и другие, менее существенные изменения в организме. Если мутация произошла в половых клетках, или при образовании половой клетки, то она может отразиться только на фенотипе последующих поколений – мутация передается по наследству. Мутации в половых клетках родителей наследуются детьми.

Обычно считается, что такие мутации происходят совершенно случайно. Так возникает изменчивость, служащая материалом для естественного отбора. Но мутации могут происходить при делении любых клеток тела, а не только при образовании яйцеклеток и сперматозоидов. Такие мутации называются соматическими (от "сома" - тело) и приводят к возникновению участков измененных тканей. Соматические мутации могут быть вызваны различными воздействиями внешней среды. Классическая генетика отрицает возможность наследования соматических мутаций. Считается, что изменения клеток тела (в том числе и мутации) не могут отразиться на генах половых клеток (68).

Мутации тоже удобно рассматривать на модели компьютерной бумажной перфоленты. Итак, хотя перфолента и сделана из прочной бумаги, то, тем не менее, она легко повреждается. Если будет разорвана перемычка между дырками, то белковая машинка, синтезирующая или ремонтирующая ДНК не заметит разницы между 2 и 3 дырками и тогда вместо оригинальных 3 дырок на комплементарной ленте будет пробито только две. К чему это приведет? К тому, что на перфоленте мРНК будет другой триплет. На магнитной ленте уже будет другой кусочек магнитного пластика.

6.7. КАК ОБНАРУЖИВАЮТСЯ МУТАЦИИ

Чтобы понять, почему имеются расхождения в оценке скорости мутаций, надо иметь представление о том, как мутации

обнаруживаются. О наличии тех или иных аллелей часто судят на основании анализа аминокислотной последовательности соответствующих белков. Но такой анализ очень дорог и конечно, пока никто не сравнивал по аминокислотной последовательности хотя бы два аллельных гена у одного и того же человека.

Вообще же поиск неизвестных мутаций и выявление известных мутаций - это разные диагностические задачи. Крупные неизвестные мутации обнаружить легче. Для выявления точечных мутаций нужны методы с более высоким разрешением. Для выявления неизвестных мутаций лучше всего подходят следующие методы: электрофорез (то есть, разгонка белков под действием слабого электрического тока) в денатурирующем градиентном геле, модификация карбодиимидом, химическое или ферментативное расщепление некомплементарных сайтов, анализ конформационного полиморфизма (определение того, как она скручена) одноцепочечной ДНК, гетеродуплексный (на предмет поиска неоднородных особых последовательностей нуклеотидов) анализ и наконец, определение полной нуклеотидной последовательности данной ДНК.

Для анализа мутантных генов-аллелей, прежде всего, необходимо иметь изолированные последовательности мутантного гена, которые могут быть получены либо путем клонирования или амплификации (встраивают ДНК в кольцевидную ДНК (плазмиду), затем плазмиду встраивают в бактерию и выращивают бактерии, а затем ДНК изолируют из бактерий) мутантной ДНК или ее частей. На практике чаще проводят предварительный отбор более простыми методами, а иногда клонированных фрагментов ДНК, предположительно содержащих мутации, а затем секвенируют (определяют последовательность нуклеотидов) только эти участки ДНК.

Для поиска мутаций при анализе мРНК и ДНК в пробирках широко используются короткие цепи РНК. Например, гибридизация в "блотах", то есть в отдельных скоплениях белков после разгонки смеси белков в электрическом поле. С помощью гибридизации можно выделить мРНК данного белка и провести ее анализ на предмет последовательности нуклеотидов.

Любые типы мутаций могут быть обнаружены путем прямого секвенирования (то есть определения последовательности нуклеотидов) мутантной ДНК или отдельных экзонов. Обнаружение

нарушений в первичной нуклеотидной последовательности ДНК, является самым точным методом молекулярной диагностики наследственных заболеваний. Для этого проводится сложнейшая процедура разбивания ДНК на отдельные фрагменты, а потом компьютер, наслаивая концы фрагментов друг на друга и сопоставляя полученную цепь с количеством того или иного нуклеотида, позволяет составить всю цепь нуклеотидов. Но это довольно дорогая процедура. Для некоторых генов, имеющих небольшие размеры, метод прямого секвенирования (расшифровка последовательности нуклеотидов) с успехом применяется как основной метод поиска мутаций. Так, в частности, особенно удобным оказалось его применение для поиска мутаций в сравнительно небольших по размеру генах, таких, например, как ген фактора IX свертывания крови (гемофилия В).

На деле, если нет фенотипа, то никто искать мутации не будет. Приведу знакомый мне пример выявления мутаций, пример того, как была найдена мутация в одном из белков, образующих рассмотренный выше коатомерный комплекс белков. Исследователи задались целью найти все те мутации, которые ведут к уменьшению числа белков-рецепторов так называемых липопротеидов низкой плотности (тех которые переносят в плазме крови холестерин (правильнее холестерол) на плазматической мембране. Для этого стандартные клетки, культивируемые в большинстве лабораторий мира подвергали определенным воздействиям, которые резко увеличивали скорость возникновения мутаций. Увеличив мутагенез, ученые регистрировали такой признак, как уменьшение доставки нашего белка-рецептора на плазматическую мембрану. В результате ими был обнаружен клон клеток, который при чуть пониженной температуре мог расти, а при нормальной температуре человека погибал, обнаруживая странные изменения аппарата Гольджи. Генетический анализ показал, что в эта-субъединице коатомера заменена одна аминокислота (161). Если повреждались другие субъединицы коатомера, то клетки просто-напросто гибли (223).

В целом молекулярная биология разработала эффективные методы для работы с генетическим материалом. Методы определения последовательности нуклеотидов довольно разработаны и требуют для своего описания многих и многих страниц, но они мало что дают для обоснования основной мысли данной книги и я их для краткости опускаю.

На плодовых мушках, на рыбах зебрах, на глистах сейчас широко распространен так называемый генетический скрининг (поиск). Любой генетический поиск (скрининг) это создание условий, в которых желательная мутация белка (речь идет о видимых мутациях) будет полезна, например, поиск генов ответственных за наведение растущих отростков нейронов на цель. Вот как описываются эти эксперименты на форуме С.Г.Кара-Мурзы: *"В качестве модели взяли нейроны, проводящие сигналы от мозга к ногам. Взяли штамм дрозофил со скрюченными крыльями и нервных, обработали мутагеном, а потом банку с мушками перевернули над сосудом с кипящим маслом и стали мух рукой пугать. Те, у которых с нейронами передающими сигнал в ноги, было все в порядке, с перепугу прыгали и падали в масло тысячами – летать-то не могут, крылья скрюченные. А парализованные оставались сидеть на стенках банки.*

Полезная у них мутация была или вредная? Может где и вредная, а в данных условиях она им жизнь спасла. Ну конечно много таких мутаций может быть, не только нужные. Мух били током по глазам и смотрели, прыгнет ли. Если прыгает, то значит, в масло не свалилась, потому что слепая, руки не видела и не боялась - таких отдать в соседнюю лабораторию, где зрение изучают. Если не прыгает, то бьют током по ногам. Ежели не прыгает, значит, что-то с суставами или с мышцами - в морилку. Ну а если прыгает, то значит что-то не то с передачей сигнала от мозга к мышцам. Отросток нейрона заблудился и до мышц не дошел. Таких и брали для дальнейшей работы. Красили нужный нейрон внутриклеточной инъекцией красителя и смотрели, действительно ли отросток нейрона заблудился и не дорос до мышцы. Если да, то определяли, в каком гене мутация. Причем совершенно не важно, что 90% мух надо заморить мутагеном. Оставшиеся с полезными мутациями быстро восстановят численность".

Если поиск мутаций ведется на основе анализа фенотипов, то невозможно выявить жизненно важные гены, мутации по которым летальны. Кроме того, скрининг не позволяет идентифицировать гены с дублированными функциями, т.к. в этом случае мутация по одному гену компенсируется нормальной работой другого.

1. Как правило, мутации не ищутся и не выявляются, в интронах и в изогенах. Никто не додумался сравнить нуклеотидные последовательности близнецов из одних и тех же типов соматических клеток.

2. Выявляются, но не все проявляются гибридизационными проявлениями. Часть изогенных мутаций не выявляются, так как они не дают гибридизации. Какова минимальная величина склейки.

3. Замена аминокислот – выявляется иммунной системой. Какова чувствительность иммунной системы, будет ли замена одной аминокислоты детектироваться? Они могут проявляться функционально и не проявляться.

4. Мутации, которые проявляются функционально, когда они подавляют функции других белков, или когда они не имеют изоформ и параллельных белков, Сек13 и синтеза с одной копии гена не хватает для функции.

5. Мутации, которые ведут к выбиванию гена, обычно у человека не проявляются. Так как в большинстве случаев имеется множество функционально параллельных белков, а с одной копии гена количество образуемой мРНК хватает для синтеза достаточного количества белка.

Никаких положительных мутаций, улучшающих приспособительность к внешней среде, нет. Есть только отрицательные мутации. Любая мутация может быть чревата гибридизацией мРНК с мРНК другого белка.

При анализе же менделевского расщепления обычно рассматривают только наличие или отсутствие признака, а если он количественный, то границу "есть-нет" устанавливают по принятому порогу. Если же выявить, какова степень проявления признака, обнаружится очень сильное варьирование результатов.

6.8. ЧАСТОТА МУТАЦИЙ

Стабильность генетического кода определяется появлением ошибок. И частотой возникновения мутаций. Считается, что генетическая информация исключительно стабильна. Но я не нашел в литературе убедительных подтверждений данной гипотезы. Миф о стабильности наследования очень похож на случай с колдуном или с гадающей вам цыганкой – отрицательные результаты отбрасываются, а остаются только положительные.

Наоборот, идет постоянный обмен веществ в генетическом материале. ДНК каждой клетки человеческого организма теряет за сутки около 5000 остатков аденина и гуанина, компонентов нуклеотидов. И это только вследствие температурного разрыва гликозидных связей между пурином и дезоксирибозой (127). Частота мутаций увеличивается под действием радиации.

Создание пород и сортов это не отбор полезных мутаций, а отбор комбинаций генов. Отбор мутаций и рекомбинаций генов (без мутаций) которые могут дать новую комбинацию признаков. Постоянно идут мутации, но они не заметны. Породы домашних животных, собак, кошек и т.д. Быстрое выведение новых сортов роз и т.д. и т.п. ...

В последнее время твердо установлено, что разные участки геномов мутируют с разной скоростью, причем у каждого из них эта скорость довольно постоянна. Частота событий, относящихся к одиночным мутациям, различна. Наивысшая частота спонтанных изменений генома наблюдалась у живых организмов - стрептомицетов, где делеции (удаления нуклеотидов), инактивирующие ген *MeI*, были обнаружены в 1-30% колоний. Будто бы эволюционные исследования говорят о том, что видимые исследователю мутации в среднем гене возникают один раз каждые 200000 лет (127).

Как часто возникают мутации? Почему-то считается, что уровень мутаций генов низкий. На самом деле это не так. Мне до сих пор не понятно, почему считается, что частота мутаций небольшая. Видимо, потому, что обнаруживаются только те мутации, которые нарушают функцию белка таким образом, что это отражается на фенотипе. Но ведь огромное количество мутаций вообще не меняет строение цепи белка, и ещё большее количество мутаций меняя строение цепей, не меняет функции белка. Все эти мутации не видны исследователям. Никто не знает, каков уровень невидимых мутаций, когда идет замена на гомологичные аминокислоты. Измерить можно лишь уровень мутаций, которые ведут к фенотипическим проявлениям.

То, что уровень мутаций на порядки превышает тот, который описывают генетики, свидетельствуют следующие факты. 1. Высокая частота мутаций вирусов. 2. Иммунная реакция организмов на чужие белки. У вирусов обнаружено, что копирование вирусного генома не должна быть абсолютно точной. Уровень допустимых

ошибок должен находиться в пределах определенного коридора: если он слишком мал - ограничиваются возможности адаптации (и эволюции), если слишком велик - возникают проблемы с сохранением наследственных свойств. Но ведь копирование осуществляется на копировальных машинах хозяина. Это означает, что не меньшее количество ошибок происходит и в других эукариотах. Вирусы, используя естественную высокую способность генотипа хозяина к мутациям, заменяют аминокислоты и ускользают от иммунного контроля, хотя функция его белков не меняется в связи с гомогенными заменами (1).

Доказательством высокого числа мутаций является тот факт, что большинство белков взятых у другого человека и введенных во внутреннюю среду данного человека вызывают образование антител. Даже инсулин может давать выработку антител у некоторых людей. Следовательно, все белки очень разные, но разница либо в нефункциональных особо важных участках либо она связана с заменой аминокислот на гомологичные, не изменяющие функцию, но меняющие антигенность, то есть получаются короткие цепи аминокислот, которые отсутствуют среди белков человека и вызывают образование антител, склеивающихся с этими участками полипептидной цепи.

Огромное количество белков и белковых доменов и все они при перенесении в организм другого человека вызывают производство антител. Но функция белков, синтезированных на генах аллелях, почти не отличается. Значит, человеческие белки отличаются функционально невидимыми мутациями, то есть теми, которые не проявляются функционально, но проявляются на уровне иммунной реакции распознавания иммунной системой. Раз чужеродные белки дают образование антител, значит, они отличаются наборами "невидимых", гомологичных аминокислот. Существенную роль играет возраст. Чем старше беременная женщина, тем выше вероятность мутации, изменяющей число хромосом у ее будущего ребенка. Вероятность некоторых мутаций повышается с возрастом отца.

Итак, настоящая частота мутаций, не тех, которые обнаруживаются фенотипически, а всех, очень велика. Особенно изогенных, гомогенных, незначимых изогенных и гомогенных. Гораздо реже встречаются мутации значимые, которые и обнаруживают генетики. Утверждение генетиков о том, что мутации формируются достаточно редко, следует поставить под сомнение. Следовательно,

изменчивость самой молекулы ДНК очень и очень велика, что опять говорит в пользу представлений Лысенко, который считал, что наследственная информация не стабильна, и что она стабильно реализуется только через взаимодействие большого числа белков .

6.9. ПРИЧИНЫ МУТАЦИЙ

Процесс возникновения или внесения изменений в нуклеотидную последовательность ДНК (мутаций) называют мутагенезом. Различают 1) естественный (спонтанный) и 2) искусственный (индуцированный) мутагенез. Между спонтанными и индуцированными мутациями нет существенных различий. Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных для него условиях окружающей среды. Спонтанные мутации в эукариотических клетках возникают с частотой от 10^{-9} до 10^{-12} на нуклеотид за клеточную генерацию (поколение). Большинство спонтанных мутаций возникает в результате мутагенного воздействия, которое не регистрируется экспериментатором. Р.И. Салганик предложил, что длительная сильная функциональная нагрузка через положительную обратную связь приводит к амплификации соответствующего локуса, которая сохраняется в соматических тканях в индивидуальной жизни (цит. по 91).

Одним из важнейших механизмов мутагенеза является кроссинговер. Это обмен участками комплементарных хромосом при мейозе, то есть, половом делении. Если в результате кроссинговера из хромосомы вырван кусок с начальной последовательностью белка или старт-кодоном, то в результате, не будет синтезироваться данный белок. При этом до сих пор не ясно, каков механизм сцепления хромосом, по каким признакам клетка определяет, что при кроссинговере не будет изменена рамка считывания белка. Возможно, одной функций интронов является предупреждение нарушения рамки считывания белков в результате постоянно происходящего у клеток высших организмов кроссинговера. Возможно, кроссинговер нужен для быстрого перемещения аллельных генов в позиции на хромосоме, нужные для правильного митоза. Для этих же целей, наверное, и служат открытые Мак-Клинток мобильные элементы хромосом.

6.10. ОШИБКИ В РАБОТЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАШИН

Много мутаций возникают из-за ошибок в работе молекулярных машин.

Перед каждым клеточным делением все молекулы ДНК в клетке удваиваются: специальные белки-ферменты синтезируют точные копии имеющихся ДНК, которые потом распределяются между дочерними клетками. Однако при копировании иногда возникают ошибки - мутации. Кроме мутаций в результате ошибок мутации возникают и под влиянием внешней среды.

Если мутация возникает при образовании половой клетки, она, естественно, передается по наследству. Обычно считается, что такие мутации происходят совершенно случайно. Так возникает изменчивость, служащая материалом для естественного отбора. Но мутации могут происходить при делении любых клеток тела. Такие мутации, как и клетки, тоже называются соматическими и приводят к возникновению участков измененных тканей. Понятно, что соматические мутации могут быть вызваны различными воздействиями внешней среды и в какой-то мере, возможно, содержат информацию об этих воздействиях, которая могла бы оказаться полезной для будущих поколений.

Каждый организм характеризуется уникальным набором белков. Фенотипические признаки и многообразие функций обусловлены специфичностью объединения этих белков, во многих случаях в виде надмолекулярных и мультимолекулярных структур, в свою очередь определяющих ультраструктуру клеток и их органелл.

Давайте теперь вспомним, какое количество стадий, ступеней проходит наследственная информация по пути ген-функционирующий белок-признак.

1. Имеется цепь нуклеотидов. В ней записана информация. Двойная цепь дает только 75% гарантии того, что ремонт цепи даст восстановление той информации, которая там была до повреждения. В 50% случаев повреждается одна цепь, но в 25% случаев может одновременно быть повреждена и вторая цепь нуклеотидов, причем очень вероятно, что будет выбит нуклеотид, который комплементарен поврежденному на первой цепи.

2. При копировании этой информации во время митоза сохраняется почти 100% информации. Почти то же самое происходит при копировании от одной половой клетки к другой.

3. На цепи нуклеотидов синтезируется белок. Синтез белка дает больше ошибок из-за накапливания ошибок кодирования аминокислот. Когда два и более различных триплета могут представлять одну и ту же аминокислоту или один и тот же триплет давать две разные аминокислоты.

4. Белки и их синтез зависят от доступности аминокислот. Если мало одной аминокислоты, то белки могут давать много ошибок при синтезе из-за возможных ошибок в триплетном коде.

Имеется множество других возможностей для искажения информации. Вот главные из них.

1. Молекулы ДНК постоянно подвергаются воздействию лучистых повреждений, оксирадикалов и других повреждающих воздействий

2. Ошибки починки ДНК. ДНК каждой клетки человеческого организма теряет за сутки около 5000 остатков аденина и гуанина, компонентов нуклеотидов, вследствие температурного разрыва гликозидных связей между пурином и дезоксирибозой. При этом постоянно идет ремонт разрушенных участков молекулы ДНК, но ремонт этот не обладает 100% точностью. Возможны ошибки в отношении триплетов, которые кодируют не очень важные аминокислоты или в тех участках гена, которые не оказывают существенного влияния на его функцию. В этом случае мутации не заметны генетикам и биологам. Если же ошибка оказывается в участке белка, который является определяющим в реализации функции белка, то мутация детектируется биологами и генетиками (127).

3. Ошибки считывания. Обычно ДНК точно копируется при процессе репликации и сохраняется неизменной между двумя последовательными репликациями. Но изредка происходят ошибки и последовательность ДНК меняется.

Самое интересное, что старт-кодны иногда не считываются и клетка может начать синтез информационной РНК не с того места. Тоже самое может быть тогда, когда белок получает сигнал о появлении шума и перескакивает на другой участок ДНК. Здесь тоже могут быть ошибки. Из-за этих возможных разночтений в считывании информации у каждого белка имеется несколько изоформ.

4. Ошибки сплайсинга

5. Ошибки кодирования, когда аминокислота имеет несколько нуклеотидных сочетаний и они могут быть сходны с рядом расположенной аминокислотой. Клетка не имеет возможность проверить и все просто выбрасывается.

6. Ошибка выхода мРНК из ядра.

7. Ошибки взаимодействия с рибосомой и тРНК.

Во время рекомбинационного обмена цепями ДНК, индуцированного двухцепочечными разрывами, происходит синтез новых цепей ДНК-полимеразой III, сопровождаемый ошибочным включением нуклеотидов. Но и это ещё не все. Ошибки могут возникать и из-за процесса метилирования ДНК. Наконец, внешняя среда может оказывать воздействие на все эти рубежи, где возможны ошибки и вызывать синтез не совсем тех белков.

Передача информации от гена к признаку должна быть абсолютно не точна ещё и по следующим причинам.

1. Количество синтезирующихся молекул белка может уменьшаться или увеличиваться в зависимости от функциональных условий, которые не записаны в гене.

2. Все клетки животных имеют практически одинаковый фенотип, а ткани разные. Сравните кость и нервную ткань.

3. Уровень экспрессии одного и того же белка различается между различными тканями органами и клетками.

4. Уровень внутриклеточного транспорта и посттрансляционной модификации белков резко варьирует. Он зависит от совершенно других белков, их экспрессии и регуляции синтеза.

5. Уровень посттрансляционной модификации разный. Он определяется функцией дифференцировкой, экспрессией и т.д. и поэтому гликозилирование белков, например, может быть разным. Очень разным.

Генетики заявляют, что генетика – точная наука. Но это они явно преувеличивают. У млекопитающих не более 1–5% ДНК приходится на долю ДНК, кодирующей белки (127). Математика говорит, что при 95% надежности передачи информации после 12 ступеней вероятность составляет уровень "орел–решка" (51%). При 90% надежности уровень "орла и решки" (53%) достигается уже через 5 ступеней.

Как вы видно из предыдущего изложения, молекулярные механизмы работы аппарата наследования более или менее расшифрованы, а вот то, как информация пробивается, не искажаясь, через десятки, а то и сотни ступеней и взаимодействий, остается не ясным. Если мы посмотрим на дорожку, по которой проходит считываемая с гена информации при ее реализации в виде белка, то окажется, что все процессы на этом пути не точные и все они носят вероятностный характер. А поскольку процесс носит вероятностный характер, то везде совершаются ошибки, поэтому требуются специальные механизмы компенсации ошибок. Внешняя среда может оказывать воздействие на все эти этапы считывания и починки наследственной информации. Поэтому везде возможны ошибки.... Ещё раз подчеркну, что каждая ступень на этой дорожке имеет вероятностный характер. С другой стороны, как я показал, копирование организмов – генетически опосредованный процесс с участием внешней среды. Причем в отличие от компьютера, где исходная и воспроизведенная информация сверяется на точность, во время всех этих все эти взаимодействий, считываний и синтезов не происходит сверки исходной и скопированной информации. Проверяется только общее соответствие.

Предположим, что у нас есть клетка. Она использует ген. На нем синтезируется информационная РНК. Она идет в цитоплазмы и делает белок, который восстанавливает ДНК. ДНК часто ломается и белки в ядре ее чинят, используя информацию с другой цепочки ДНК. Но дело в том, что возможны ошибки в починке. Если у нас нормальный набор аминокислот, то вероятность наследования поломки невелика. Но вот мы насытили клетку аланином. При синтезе белка-ремонтника у нас начинает все больше аминокислот заменяться аланином. Это медленно ведет к изменению свойств белка-ремонтника. Он начнет делать все больше ошибок при ремонте и тем самым внешние условия способствуют наследованию приобретенных изменений. Именно поэтому все клонированные животные быстро стареют. ДНК же половых клеток не раскручена и она защищена от ламарковского типа наследования.

Хотя по ходу процесса возникает идет огромное количество ошибок, но все это почти не проявляется за счет огромной "буферной способности" генома. Идет как бы буферирование системы на основе аттрактора. Ошибок при синтезе белка возникает так много, что клетка запаслась особой системой проверки их качества и только после этой проверки белки могут выполнять свою функцию.

Нуклеотидный код (определяющий порядок соединения аминокислот в белке) и белковые устройства для считывания информации сами по себе содержат существенную возможность неправильного считывания. При считывании возможны ошибка и замена штатной (полагающейся по коду) аминокислоты на аминокислоту, похожую на штатную. Эта замена, как правило, не влияет на функцию белка существенно.

Существуют два вида ошибок считывания, возникающих при копировании: включение некомплементарных нуклеотидов (точковые или точечные мутации) и геномные перестройки (удаления, вставки, перенос протяженных участков за счет рекомбинации) (1).

Кроме того, имеются вещества, нарушающие точное копирование последовательностей нуклеотидов, а также нарушающие точное воспроизведение информации при синтезе белков. Например, большинство антибиотиков представляют собой малые молекулы, которые проникают внутрь бактериальной клетки и закупоривают дырку между двумя субъединицами рибосомы прокариотов. Синтез белка при этом блокируется. Организм может сталкиваться с такими веществами и, естественно, частота ошибок резко увеличивается.

Если в какой-нибудь стадии сплайсинга произойдет ошибка, например, при вырезании интронов будет вырезан один нуклеотид из экзона - это приведет к тому, что ген свою функцию не выполнит и "наказанием" за такую неточность будет или смерть, или тяжелое нарушение жизнеспособности, что в ряду поколений кончится тем же летальным исходом.

Итак, ошибки и огромнейшая вариабельность переноса наследственной информации заложена уже в самом генетическом коде. Ошибки компенсируются на основе дублирования функций и на основе введения специальных проверок, аналогических тем, которые клетка проходит во время митоза. Но главным являются специальные белковые машины, которые чинят повреждения. Половые клетки защищены от мутаций, так как после прохождения через тесты эмбриогенеза они не делятся до самого момента, когда начинается созревание какой-нибудь из них. Кроме того, половые клетки практически не используют гены для целей синтеза белков, то есть для осуществления своих жизненных потребностей,

которые минимальны. Соматические клетки делятся или, по крайней мере, используют гены для выполнения своих функций. Поскольку в этом случае участки ДНК деспирализованы, то они имеют гораздо больше шансов быть поврежденными либо из-за ошибок копирования, либо из-за воздействия факторов внешней среды.

6.11. КАК КЛЕТКИ ЧИНЯТ ДНК И УДАЛЯЮТ ОШИБКИ КОПИРОВАНИЯ?

Накопление слишком много ошибок несовместимо со стабильностью генотипа. Стабильность структуры гена, а точнее генома, есть результат не его химической стабильности и сто процентной воспроизводимости при копировании, а есть следствие прекрасно организованного процесса проверки и контроля повреждений и их немедленной починки (182). Любая биологическая система делает достаточно много ошибок. Следовательно, нужны белковые системы, исправляющие ошибки. Поэтому природа создала механизм по исправлению ошибок копирования и других. Имеется система мониторинга (отслеживания), проверки полученных копий и при необходимости их починки. Клетки имеют специальные механизмы для починки повреждений ДНК.

Для того чтобы процесс не давал ошибок, требуются следующие механизмы: 1) нужно найти правильный нуклеотид, подходящий для комплементарного склеивания; 2) необходимо проверить, насколько только что добавленный нуклеотид соответствует правилу комплементарности и немедленно его удалить, если это не так, если он не прошел тест комплементарности; 3) необходима починка ошибок (отсутствие комплементарности), если они все же случились, несмотря на существование двух первых механизмов. Имеющаяся для этого контрольно-ремонтная белковая "машина" включает множество ферментов, организованных в сложнейшую метаболическую сеть. Она реагирует, регулирует и гарантирует стабильность ДНК и высокую точность ее копирования и воспроизводства. Стабильность гена есть скорее результат биохимической динамики, а не статической структуры молекулы ДНК. Например, специфический белок-нуклеаза удаляет небольшой сегмент ДНК, включающий поврежденный участок. Удаленный участок восстанавливается ДНК-полимеразой, использующей в качестве матрицы комплементарную цепь. Наконец, оставшийся одноцепочечный разрыв закрывается (соединяется) ДНК-лигазой.

Если ультрафиолетовый свет за счет фотохимического процесса повреждает один или 2 нуклеотида, то в клетках имеются механизмы, которые химически восстанавливают эти нуклеотиды путем обратного процесса, на основе комплементарной цепи нуклеотидов. Тиминовые димеры могут быть удалены фотореактивацией. Специфический фермент фотолиаза связывается с дефектным участком ДНК и после облучения расщепляет димер с образованием отдельных нуклеиновых оснований.

Третий механизм - это ремонт в результате рекомбинации. В этом процессе участок, содержащий повреждение, пропускается во время репликации. Образующаяся брешь закрывается путем сдвига соответствующего сегмента из правильно реплицированной второй цепи. Новая брешь ликвидируется с участием особых ферментов - ДНК-полимераза и ДНК-лигаз. ДНК-полимераза I имеет вид кольцеобразной структуры, состоящая из нескольких одинаковых молекул белка. Она чинит повреждённую цепь ДНК. В завершение первоначальный дефект устраняется путем вырезания.

Без помощи белковой системы отслеживания, контроля и починки ошибок, копировальная машина дает 1 ошибку на 100 нуклеотидов, с помощью белковой системы контроля ошибок точность достигает до 1 ошибка на 10 миллионов нуклеотидов (182).

6.12. МУТАГЕНЕЗ

Естественный, или спонтанный, мутагенез происходит вследствие воздействия на генетический материал живых организмов мутагенных факторов окружающей среды, таких как ультрафиолет, радиация, химические мутагены.

- Мутации могут вызываться рядом факторов. 1. Ошибки по ходу реализации и регуляции использования наследственной информации.
2. Химические воздействия, нарушающие код, синтез или обработку белка.
 3. Физические воздействия, нарушающие код, синтез или обработку наследственной информации.

Мутации могут возникать в результате либо воздействия физических или химических факторов, либо ошибок в процессе репликации и рекомбинации ДНК. Среди важнейших мутагенных факторов, прежде всего, необходимо отметить химические мутагены

- органические и неорганические вещества, вызывающие мутации. Коротковолновый ультрафиолетовый свет также оказывает мутагенное действие, особенно на клетки кожи. Одним из наиболее важных физических мутагенов является ионизирующая радиация. Она приводит к образованию в клетке свободных радикалов, которые исключительно реакционно способны и могут повредить ДНК. Может быть, отщепление нуклеотидов друг от друга, может быть химическое сшивание двух последовательных нуклеотидов оксирадикалами и масса других возможностей, ведущих к изменению наследственной информации.

Наиболее распространенным химическим изменением, вызванным ультрафиолетовым облучением, является образование тиминовых димеров, когда два соседних тиминовых оснований ковалентно связываются друг с другом. Это приводит к ошибкам при считывании ДНК во время репликации и транскрипции.

Рибозные остатки нуклеотидов могут подвергаться метилированию. Например, метилнитрозамины распадаются с образованием реакционноспособного метилкатиона (CH_3^+), который метилирует группы OH и NH_2 в ДНК. Метилирование цитозина резко повышает вероятность превращения этого цитозина в тимин, т.е. точечной мутации. Метилированные цитозины становятся "горячими мутационными точками". Уридин может восстанавливаться с образованием дигидроуридина.

Азотистая кислота вызывает точечные мутации. Азотистая кислота (HNO_2) и гидроксилламин (NH_2OH) дезаминируют азотистые основания, т. е. превращают цитозин в урацил, а аденин в инозин. Алкилирующие соединения имеют реакционные группы, которые могут образовывать ковалентные связи с азотистыми основаниями, входящими в ДНК. Когда Ц превращается в У, то У в следующем цикле репликации образует пару с А (вместо Г). После этого изменение принимает необратимый характер. Мутации типа вставки или выпадения некоторого числа нуклеотидов, не кратного трем, ведут к ошибочной трансляции всей ДНК, поскольку они сдвигают рамку считывания. При трансляции измененная мРНК будет интерпретироваться рибосомами по-другому, приводя к совершенно иной аминокислотной последовательности.

Ароматический углеводород бензопирен сам по себе безвреден, но в результате метаболической трансформации образует производные, обладающие канцерогенным действием. За счет

гидроксирования одного из колец он превращается в реакционно-способный эпоксид, который алкилирует аминогруппу гуанина и других азотистых оснований.

6.13. ИСКУССТВЕННЫЙ МУТАГЕНЕЗ

Индукцированными называют мутации, возникающие в результате мутагенных воздействий в экспериментальных условиях или при неблагоприятных воздействиях окружающей среды.

Возможность искусственного получения мутаций с помощью воздействия рентгеновского излучения и повышенной температуры была показана русским генетиком Надсоном, но широко известна стала посредством работ Г.Мёллера.

Искусственный мутагенез широко используют для изучения белков и создания у них определенных свойств. Методом ненаправленного мутагенеза в последовательность ДНК вносятся изменения с определенной вероятностью. Мутагенными факторами (мутагенами) могут быть различные химические и физические воздействия — мутагенные вещества, ультрафиолет, радиация. После получения мутантных организмов производят выявление (скрининг) и отбор тех, которые удовлетворяют целям мутагенеза. Ненаправленный мутагенез более трудоемок и его проведение оправдано, если разработана эффективная система скрининга мутантов. Разработаны методы, позволяющие вызывать мутации в точно определенном месте гена – сайт-направленный мутагенез. Удаление гена из генотипа может быть осуществлено путем выбивания (нокаута). Такие методы сейчас широко используются в эксперименте и для выведения сортов и пород скота или лабораторных животных.

Итак, имеются разные виды мутаций и если учитывать мутации, которые обычно из-за высокой способности генома на уровне фенотипа сопротивляется изменениям в генотипе частота мутаций неожиданно оказалась очень высокой. Следовательно, ни о какой стабильности наследственной информации как таковой речи быть не может. Стабильность передачи наследственной информации реализуется не через один ген, а через генотип в целом, как и полагал Лысенко.

ГЛАВА 7. ЧТО ЖЕ ТАКОЕ ДОМИНАНТНОСТЬ И РЕЦЕССИВНОСТЬ?

"Для нашей простоты не много ль мудрецов?" (новое прочтение Грибоедова)

В данной главе я разберу механизмы, определяющие доминантность и рецессивность мутаций.

Любой ген имеется в двух экземплярах – по одному, доставшемуся от "папы" и от "мамы" (неважно, идёт речь о человеке или о салате). Если от одного из родителей потомку достался дефектный вариант этого гена – вырочит второй экземпляр, и болезни (уродства) не будет. Если же оба гена достались неправильные, они и будут определять развитие организма по данному параметру. Соответственно, если мы скрещиваем большое число растений, в каждом из которых один из пары генов "листьев" дефектен, то, по теории вероятности, в четверти случаев получаем растения с двумя такими генами.

К середине XIX века было открыто явление доминантности (О. Саржэ, Ш. Ноден и др.). Это явление, когда все гибридные особи первого поколения похожи друг на друга (единообразие гибридов) и по данному признаку все они идентичны одному из родителей (его признак доминирует). Они же показали, что рецессивные (не проявляющиеся у гибридов первого поколения) признаки не исчезают; при скрещивании гибридов между собой во втором поколении часть гибридов имеет рецессивные признаки («возврат к родительским формам»). Было также показано (Дж. Госс и др.), что среди гибридов второго поколения с доминантным признаком встречаются разные — дающие и не дающие расщепление при самоопылении.

Откуда произошло название рецессивный и доминантный и что это значит? Термины доминантный и рецессивный возникли как описание поведения признаков во время скрещивания. Например, всеми нами любимый Мендель использовал при изучении наследования ПРИЗНАКОВ для характеристики фенотипа (внешнего вида) горошин их цвет и морщинистость горошин. Он скрещивал сорта гороха, имеющие нормальные сферические желтые горошины и сорта, которые давали зеленые и морщинистые горошины. Причем при скрещивании "желтость" и гладкость подавляли проявление "зелености" и морщинистости. Как бы доминировали. Поэтому такие признаки, которые доминировали после первого скрещивания стали называть доминантными, а те, которые подавлялись, рецессивными.

А что же происходило с "подавленными" признаками, которые не проявляются у гибридов первого поколения (их назвали рецессивными от лат. рецессус - отступление). Исчезали ли они совсем? Оказывается, нет. Если скрещивать гибриды первого поколения между собой, то их потомки, гибриды второго поколения, отличаются по своим признакам друг от друга. Возникновение такого разнообразия признаков называют расщеплением. При этом часть гибридов второго поколения имеет те признаки, которые были у родителей исходных сортов и которые не проявлялись в первом гибридном поколении. Таким образом, эти признаки не исчезали, а лишь "маскировались" доминантными признаками.

7.1. ВТОРАЯ ТАЙНАЯ ВЕЧЕРНЯ (ТЬФУ, ТЫ, ПОДМЕНА)

Итак, у Саржэ, Ноена, Менделя и ДеФриза доминантными и рецессивными были признаки. А теперь следите за руками! Вдруг ни с того ни с сего формальные генетики переприсвоили название доминантный и рецессивный генам, которые в то время, по Моргану, понимались как некие гипотетические шарики, которые будто бы кодировали внешние признаки. Поэтому гены, будто бы ответственные за факт появления доминантных признаков, тоже стали называть доминантными генами, хотя гены такие не были идентифицированы и их вообще не существуют в природе. В настоящее время почему-то почти всегда терминами доминантный и рецессивный обозначают гены.

Существуют доминантные и рецессивные признаки, однако их доминантность зависит от того как классифицированы признаки (об этом чуть ниже). Чтобы понять, как реализуется доминирование, надо дополнить знания по молекулярной генетике несколькими определениями. Что такое аллели? Это альтернативные варианты гена в каждой из пары хромосом, а ещё точнее в каждом ее локусе, поскольку некоторые белки представлены в геноме несколькими копиями. У диплоидных особей в генотипе представлено как минимум два варианта генов, контролирующих один и тот же белок. Эти белки называются гомологичными. Часто один и тот же ген содержится в нескольких хромосомах, а иногда в нескольких локусах той же самой хромосомы. Большинство генов в каждом организме представлено двумя вариантами-аллелями, один из которых унаследован от отца, а другой - от матери. Аллели, то есть варианты гена, кодирующего один и тот же белок), варианты, полученные от матери или отца, имеют идентичную локализацию в

гомологичных хромосомах. В ходе эволюции разные варианты генов произошли в результате мутаций от единого предшественника, чаще всего они отличаются друг от друга заменой одного нуклеотида.

Почему-то ВСЕ мутации в ДНК делятся на доминантные и рецессивные. Но это совершенно неверно. Доминантными и рецессивными могут быть лишь видимые мутации. То есть те, при которых функция белка нарушается. Непроявляющиеся мутации и невидимые мутации не оказывают влияния на фенотип и не дадут нового признака. Видны исследователю и могут быть отнесены к доминантным или рецессивным лишь мутации, резко нарушающие функцию белка.

К доминантным признакам относятся склонность к раннему облысению и поседению, близорукость и щель между передними зубами. К рецессивным причисляют серые и голубые глаза, прямые волосы, светлую кожу, посредственный музыкальный слух. К доминантным заболеваниям относятся и семейная гиперхолестеринемия, которая характеризуется очень ранним развитием атеросклероза сосудов, а также ахондроплазия, проявляющаяся в нарушении развития хряща.

7.2. НЕПОЛНОЕ "РЕЦЕССИРОВАНИЕ"

Рецессивные мутации генов обычно не проявляются в фенотипе гетерозиготных особей, а доминантные проявляются. Например, при истинно рецессивных болезнях гетерозиготы неотличимы от здоровых людей, а при истинно доминантных болезнях - клиническая картина одинакова у гетерозигот и у гомозигот по мутантному гену. Ситуация сравнительно проста, если гетерозиготный организм неотличим от одного из гомозиготных. В этом случае доминантным называют тот признак (болезнь) и аллель (мутацию), которые проявляются у гетерозигот.

7.3. ДОМИНАНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хорея Гентингтона относится к немногочисленным истинным доминантным заболеваниям. Чаще она проявляется в возрасте 25-50 лет, реже в детском возрасте. Мужчины болеют чаще, чем женщины; первыми симптомами могут быть неусидчивость, суетливость движений. Со временем, однако, двигательные нарушения нарастают и могут привести к инвалидности. Характерны

частые, внезапные, неритмичные судорожные движения конечностей или туловища. Возможны спазмы лицевой мускулатуры, всхлипывания, нарушения артикуляции. Страдает координация движений при ходьбе – походка становится "танцующей" (хореической).

Ген данной болезни содержит повторяющиеся тринуклеотидные повторы ЦАГ и кодирует белок, называемый гентингином. Этот белок содержится в нейронах различных отделов головного мозга; функция его неизвестна. Инактивация гомологичного гена у мышей при гомозиготном состоянии вызывает гибель зародыша; гетерозиготные особи фенотипически не отличаются от нормы. У мышей, у которых в этом гене увеличено число тринуклеотидных повторов, развиваются прогрессирующие двигательные нарушения. Увеличение числа повторов ЦАГ приводит к тому, что в кодируемом этим геном белке появляется длинный полиглутаминовый участок, что и может быть причиной заболевания. Полагают, что длинный полиглутаминовый участок нарушает связывание белков, а также другие процессы в клетках, например, активность митохондрий. Сообщалось также о нарушении связывания белка гентингина с ферментом глицеральдегидфосфатдегидрогеназой.

7.4. НЕПОЛНОЕ ДОМИНИРОВАНИЕ

Если мутация доминантна, то после возникновения мутации возникает наследственное заболевание. Если мутация рецессивна, можно говорить о предрасположенности организма- гетерозиготы к соответствующему заболеванию и носительстве мутантного гена.

В большинстве же случаев имеется неполная доминантность. Некоторые противоположные признаки находятся не в отношении полного доминирования (когда один всегда подавляет другой у гетерозиготных особей), а в отношении неполного доминирования. Например, при скрещивании чистых линий львиного зева с пурпурными и белыми цветками особи первого поколения имеют розовые цветки. При скрещивании чистых линий андалузских кур чёрной и белой окраски в первом поколении рождаются куры серой окраски. При неполном доминировании гетерозиготы имеют признаки, промежуточные между признаками рецессивной и доминантной гомозигот.

Организм, у которого действие рецессивной мутации маскируется функционированием полноценного аллеля, фенотипически выглядит

нормальным, однако имеет больше шансов дать больное потомство в браке с носителем такого же мутантного гена. Кроме того, может произойти соматическая мутация в соответствующем аллельном гене соматических клеток, что станет причиной развития приобретенного генетического заболевания.

Часто, даже если на первый взгляд болезнь кажется истинно рецессивной, у гетерозигот можно выявить некоторые функциональные особенности, которые усиливаются под действием внешних факторов. Эти особенности могут быть как вредными, так и полезными для организма. Даже у внешне здоровых гетерозигот по рецессивному аллелю, подавляющему функцию, часто имеются метаболические нарушения (или нарушения обмена) и всегда изменяется концентрация определенного белка, что сказывается при нагрузках на систему. Например, индивиды, гетерозиготные по генам, которые вызывают болезни, обусловленные нарушением ремонта ДНК, предрасположены к злокачественным новообразованиям.

Например, с клинической точки зрения серповидно-клеточная анемия - вроде бы типичная рецессивная болезнь, при которой гетерозиготы здоровы. Однако у гетерозигот отмечают незначительные нарушения концентрационной способности почек, нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы к высоте и нарушения адаптации дыхательной системы к высоте, а также полезную особенность - повышение устойчивости к малярии.

7.5. СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Мутации не могут быть "объективно" вредными или полезными. Дело в контексте как самой классификационной системы, так и внешних условий. Гетерозиготы могут получить преимущество при изменении условий окружающей среды, в каких-то экстремальных ситуациях или среди определенных групп населения. Так, например, мутации, повышающие устойчивость организма к действию инфекционных агентов, могут получить широкое распространение в период массовых эпидемий.

Ещё пример. Мутация в гене гемоглобина ведет к тяжелому заболеванию - серповидно-клеточной анемии если она и в папиной и в маминой хромосомах и нормальной копии гена в клетке нет. Если же одна копия гена нормальная, а другая мутантная (иной контекст в самой системе) то все "путём". Та же мутация ведет к

устойчивости к малярии. Если у человека имеется серповидно-клеточная анемия, то болеть малярией он не будет. Где малярии нет, данная мутация "вредная", где малярия является причиной большинства смертей, та же мутация "полезная".

Точно также чисто рецессивного гена или аллеля (варианта гена) не бывает. Рецессивными или доминантными могут быть признаки. Например, одна и та же мутация гемоглобина, вызывающая серповидно-клеточную анемию дает рецессивный признак - анемию, и доминантный признак - устойчивость к малярии.

Серповидно-клеточная анемия — это наследственная гемоглинопатия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S. Мутации, вызывающие серповидно-клеточную анемию, возникли сравнительно давно и встречаются у тысяч или миллионов людей.

Серповидно-клеточная анемия весьма распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причем больные серповидно-клеточной анемией обладают повышенной (хотя и не абсолютной) врожденной устойчивостью к заражению различными штаммами малярийного плазмодия. Серповидные эритроциты этих больных также не поддаются заражению малярийным плазмодием в пробирке.

Как пишет Докинс (28), *"содержащийся в крови человека гемоглобин представляет собой типичную белковую молекулу. Она построена из цепей более мелких молекул — аминокислот, каждая из которых состоит из нескольких десятков атомов, расположенных строго определенным образом. В молекуле гемоглобина содержится 574 аминокислоты. Они собраны в четыре цепи, перекрученные между собой и образующие невероятно сложную трехмерную глобулярную структуру. Модель молекулы гемоглобина сильно напоминает густой куст боярышника. Но в отличие от настоящего боярышника такой «куст» имеет не какую-то случайную и не очень четкую, а строго определенную неизменную структуру, повторяющуюся в организме человека без всяких отклонений в среднем 6×10^{20} раз. Точная форма молекулы белка, такого, как гемоглобин, стабильна в том смысле, что две цепи, образованные одними и теми же последовательностями аминокислот, всегда, подобно двум пружинам, будут принимать совершенно одинаковую трехмерную конфигурацию. Одни гемоглобиновые «кусты»*

образуются в нашем организме в этой «предпочитаемой» ими форме со скоростью 4×10^{14} в секунду, а другие такие «кусты» столь же быстро разрушаются".

В мутантном гене бета-глобина имеются точковые мутации, в результате которых остаток глутаминовой кислоты в положении 6 бета-цепи заменен на валин. Такой мутантный гемоглобин, имеющий так называемую дезоксиформу, склонен к агрегации, что вызывает деформацию эритроцитов и уменьшает эффективность транспорта кислорода (почему и развивается анемия). Эритроциты, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, под микроскопом имеют характерную серповидную форму (форму серпа – почему анемия серповидно-клеточная), за что эта форма гемоглобинопатии и получила название серповидно-клеточной анемии.

Эритроциты, несущие гемоглобин S, обладают пониженной стойкостью и пониженной кислород-транспортирующей способностью, поэтому у больных с серповидно-клеточной анемией повышено разрушение эритроцитов в селезенке, укорочен срок их жизни, повышен гемолиз и часто имеются признаки хронической гипоксии (кислородной недостаточности) или хронического «перераздражения» эритроцитарного роста костного мозга.

Обычно в учебниках генетики пишут, что серповидно-клеточная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных, гетерозиготных по гену серповидно-клеточной анемии, наряду с серповидными эритроцитами, несущими гемоглобин S, в крови наличествуют и нормальные, несущие гемоглобин A. При этом болезнь менее выражена клинически, протекает легче, а иногда вообще не вызывает симптомов, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови. У гомозигот по гену серповидно-клеточной анемии в крови имеются только серповидные эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

Между тем признаки представляют собой абстракцию и условность и связаны с классификацией свойств человеком, например, морщинистость есть абстракция. Доминантность расценивается с точки зрения проявления признака, но признаки условны. Доминантность и рецессивность могут быть в 2 вариантах по отношению к проявлению признака и по отношению к выживанию. Признаком может быть форма эритроцитов или "незаболеваемость"

малярией. Если взять второй признак, то тогда мутация в гене гемоглобине становится доминантным. Например, индивиды несущие двойной ген: серповидно-клеточной анемии (СКА)/СКА не болеют, СКА/н – болеют, н/н – умирают. Итак, рецессивный случай становится доминантным если изменить угол зрения и в качестве признака взять выживаемость.

Рецессивность зависит от условий жизни. Хотя с клинической точки зрения серповидно-клеточная анемия - рецессивная болезнь, при которой гетерозиготы вроде бы здоровы, но, например, в странах, где распространена малярия, наличие гена серповидно-клеточной анемии является полезной особенностью. Наличие мутации в гене, вызывающем нарушение строения гемоглобина вызывает повышение устойчивости к малярии, способствует выживанию людей при эпидемиях малярии. Поэтому, если у людей нет такого гена, то они часто погибают. Следовательно, с точки зрения естественного отбора, в таких условиях данный признак становится доминантным.

Почему понятия доминантность и рецессивность для гена являются условными? По нескольким причинам. 1. Прежде всего, отмечу, что слишком длинная дистанция между геном и признаком и слишком велика вероятность появления ошибок на этом пути. 2. Любой признак есть продукт человеческого ума, а точнее продукт классификации наблюдений над природой. Любой признак является классификацией, проведенной человеческим сознанием. Классификации не существовали до появления человека разумного и его речи, а изменения фенотипа и его вариации были до этого.

7.6. МЕХАНИЗМЫ ДОМИНИРОВАНИЯ И РЕЦЕССИРОВАНИЯ

Итак, как я отметил выше, понятия доминантность и рецессивность были предложены для описания внешнего вида растений и пород домашних животных. В то время никто не говорил о каком-то наследственном веществе. Концепция генов родилась позднее. Затем формальные генетики явочным порядком, по умолчанию распространили концепцию доминантности/рецессивности на другую умозрительную концепцию, говорящую о том, что имеется прямая связь между информацией, записанной в цепи ДНК и признаком, проявляющимся в фенотипе. Хотя выше я показал, что никакой такой связи нет. Так или иначе, но в молекулярной генетике переопределили термины доминантность и рецессивность и сейчас относят их генам в виде их вариантов аллелей.

Но вопрос в том, что большинство генетиков не понимают, как вообще работают белки в клетке, и как может реализоваться признак не только в многоклеточном организме, но в отдельно взятой клетке. В большинстве случаев генетики не имеют четкого представления о том, как тот или иной ген, особенно из тех, которые транспортируются клеткой, проявляется во внешних признаках и почему в одном случае мутация становится доминантной, а в другом рецессивной. Мне приходилось сотрудничать с генетиками, которые находили гены, но совершенно не представляли, как же они работают в реальной жизни. Точно также никто толком не понимает, что такое мутации доминантные и рецессивные, если брать изменения нуклеотидной последовательности и с точки зрения клеточной биологии. Пока ни один признак, четко идущий по доминантному пути, ход его проявления так и не описан. Требуется большая работа, чтобы расшифровать молекулярные механизмы, действующие в биологии развития. Поэтому мне придется просветить генетиков.

Вот что мне удалось выудить из Интернета. Мутантные аллели приводят к подавлению, нарушению или изменению функции гена. Применительно к гену, аллели разделяются на две группы - нормальные, или аллели дикого типа, при которых функция гена не нарушена, и мутантные, приводящие к нарушению работы гена. В любых популяциях и для любых генов аллели дикого типа являются преобладающими. При рецессивных болезнях наличие остаточной активности фермента облегчает течение болезни, так происходит при некоторых нарушениях обмена аминокислот и лизосомных болезнях накопления.

Мутации в генах ферментов обычно вызывают рецессивные болезни. Большинство подавляющих функцию мутаций в генах-аллелях рецессивны, к ним относятся аллели, вызывающие недостаточность ферментов у человека, и большинство нулевых аллелей, известных у мышей. Ген, потерявший способность экспрессироваться (синтезироваться) или кодирующий нефункциональный белок, часто называют нулевым. ДНК, кодирующая мутантный, совершенно неактивный белок, остается как балласт и не мешает. Содержание ферментов обычно выше, чем это необходимо для поддержания нормальных концентраций субстратов и продуктов реакции, поэтому даже существенное изменение активности ферментов часто не влияет на скорость метаболизма.

Если половинной концентрации белка недостаточно для нормальной жизнедеятельности, у гетерозигот по нулевому аллелю развивается болезнь. Вызывает ли мутация доминантную или рецессивную болезнь, определяется двумя факторами:

- влиянием мутации на функцию генного продукта и
- устойчивостью биологической системы к нарушению функции именно этого генного продукта.

Некоторые мутантные аллели не просто подавляют определенную биологическую функцию, а вызывают ее изменение. У гетерозигот по доминантно-негативному аллелю аномальный белок, кодируемый мутантным аллелем, нарушает функцию белка, кодируемого нормальным аллелем. Доминантно-негативные аллели обычно кодируют белки, которые в качестве субъединиц входят в состав более сложных структур или взаимодействуют с другими белками или нуклеиновыми кислотами. У гетерозигот по доминантно-негативному аллелю болезнь протекает в более тяжелой форме, чем у гетерозигот по нулевому аллелю."

А теперь эту белиберду мне придется перевести на нормальный русский язык. Итак, как же работает доминантное и рецессивное наследование с позиций клеточной биологии, как реализуется свойство доминантности и рецессивности на молекулярном уровне? Поскольку этому вопросу даже в современных российских учебниках генетики уделено очень малое внимание, то мне придется остановиться на этом вопросе поподробнее. Из-за чрезвычайной сложности я не буду разбирать ситуацию, когда имеется несколько одних и тех же генов. В такой ситуации, как правило, речи о доминантности и рецессивности быть не может, за исключением ситуации, когда мутантный белок имеет такие свойства, что способен подавить функцию нормального белка, даже если данный белок синтезируется на основе нескольких генов. Но об этом чуть позже.

Рассмотрим как доминирование и рецессивное состояние возникают в случае пары генов, кодирующей один и тот же белок. Белок обычно находится в одном из двух функциональных состояний: 1) активная функция и 2) неактивное состояние, в котором белок не выполняет специфической для его функции. Любой белок работает (здесь я не буду говорить о транспортных функциях белка) в основном тогда, когда он взаимодействует с другим белком, липидом, полисахаридом или нуклеиновой кислотой. Как правило, в

организме многоклеточных животных одиночная молекула белка, если это не секретируемый фермент, оказывается не нужной. Понятие активное состояние означает, что белок взаимодействует с указанными выше веществами и катализирует химическую реакцию либо осуществляет другую функцию, о которых я писал выше. В неактивной форме белок не взаимодействует с этими веществами или структурами, образованными из этих веществ.

Если мутация в последовательности нуклеотидов ДНК создает условия для того, чтобы наш белок больше времени проводил в состоянии активности, то тем самым исключается конкуренция за место с белком, синтезирующимся на нормальном гене. Тем самым возникает доминантный фенотип.

Если, наоборот, мутация ведет к тому, что белок из-за этого не может перейти в активное состояние, то возникает рецессивная мутация. Если белок вообще не функционален, то гетерозиготные организмы могут не отличаться от гомозиготных. В таком случае половинного количества нормального белка хватает, для того, чтобы заменить функцию того, количества белка (100%) которое синтезируется из двух генов. Например, условно, при скрещивании черных и белых организмов в случае, если белый цвет связан с рецессивным мутантным геном, при котором мутантный белок не функционален, то в первом поколении все потомки будут черными.

Если же мутированный белок сохраняет остаточную способность конкурировать за места взаимодействия с нормальным белком, то возникает неполное доминирование или неполное рецессирование и нормальный признак будет проявляться только частично. Например, в нашем случае потомки после первого скрещивания будут все серыми. Во втором поколении будет 25% черных особей, 50% серых и 25% белых.

Доминантно-негативные мутированные гены часто кодируют белки, которые в качестве субъединиц входят в состав более сложных структур или взаимодействуют с другими белками или нуклеиновыми кислотами.

Почему-то генетики часто пишут, что если оба варианта гена идентичны, то организм считается гомозиготным, если разные - гетерозиготным. На самом деле, все организмы гетерозиготны, так как полностью идентичных генов в популяции человека, видимо, нет. Но обычно белки, кодируемые разными вариантами-аллелями

одного гена, обладают одинаковыми функциональными свойствами, то есть замена аминокислоты оказывается с точки зрения функции нейтральной или почти нейтральной. Именно в этом смысл названия гомозиготности. Хотя белки формально разные, но их функция практически не отличима. В реальности, даже значимые мутации очень редко становятся видимыми и приобретают рецессивные свойства. А ещё реже доминантные свойства. Только значимые, видимые мутации могут быть рецессивными или доминантными. Лишь грубые мутации активных или важных белков для деградации ведут к рецессивному, а ещё реже к доминантному фенотипу.

А что произойдет, если произойдет мутация в ДНК, кодирующем тРНК или рРНК? Скорее всего, клетка погибнет. Точно также клетки, видимо, гибнут, если изменения в белках гистонах. Видимые значимые мутации могут быть только болезнетворные. Так называемых положительных мутаций быть не может по причине чрезвычайно сильной способности генома "буферировать" изменения в генотипе.

Спонтанные мутации можно разделить на ошибки копирования, транскрипции, созревания, сплайсинга, трансляции, фолдинга (пространственной упаковки), посттрансляционной модификации белка и уровня его обновления. Спонтанные внешние воздействия, такие как деаминирование, депурификация... также ведут к мутациям ... Акридины в бактериях вызывают удаление или добавление пары нуклеотидов, 5-бромурацил вызывает замену одного нуклеотида на другой (182).

Следовательно, теоретически рецессивность может возникать без изменения строения белка (тот же аминокислотный состав) и даже гена (та же нуклеотидная последовательность в мРНК и в экзонах). При этом в экзонах остается тот же нуклеотидный состав, но возникает внутримолекулярная или межмолекулярная гибридизация (склеивание) между незрелыми мРНК после мутации в интроне.

Итак, доминирование и рецессивное состояние это не просто некое химическое свойство белков. Это опять результат взаимодействия сотен белков на уровне целого организма, а не единичных генов, что опять лежит в русле представлений Лысенко.

ГЛАВА 8. ЕСТЬ ЛИ ПРЯМАЯ СВЯЗЬ: ГЕН-ПРИЗНАК?

"Вечно у нас в России стоит не то, что нужно" (В.С.Черномырдин).

В данной главе я более подробно проанализирую, есть ли, с точки зрения молекулярной биологии, прямая связь между каким-либо геном и внешним признаком, то есть проверю реальность связки ген-признак.

8.1. ГЕН СВЯЗАН С ПРИЗНАКОМ ЧЕРЕЗ ВЕСЬ ГЕНОМ

Одной из главных догм формальной генетики является признание, по умолчанию, существования прямой связки между последовательностью нуклеотидов, кодируемых одним геном, и одним внешним признаком.

В середине XX-го века Морган сформулировал гипотезу о том, что гены (заметьте – определяющие совершенно независимые друг от друга признаки – С.М.) расположены в хромосомах как "бусы на нити" (94). То есть, число таких бусин для наследования всего многообразия признаков человека должно было зашкаливать все возможные численные пределы.

Формальные генетики после Г. Менделя и Моргана считали, что функция гена – определение морфологического признака. Формальная генетика предполагала, что каждый признак имеет свой ген, записанный в хромосомах. Тогда, правда, долгое время не знали, что гены представляют собой цепочки нуклеотидов в ДНК.

Поскольку признаки широко варьировали, а число признаков у человека могло быть доведено до миллиона, то получалось, что в хромосомах записана информация об аллелях нескольких миллионов генов. Данный парадокс вызывал возражения даже у неспециалистов. Лысенко во всеуслышание об этом говорил, что король – то голый. Даже самоучка, но выдающийся практик Терентий Мальцев понял неверность идеи.

Вот что пишет по этому поводу Мальцев: "Я часто задаю себе вопрос, что было бы с генетикой и генетиками, если бы их не тревожили такие люди, как Т.Д.Лысенко. Нашли бы генетики выход из того тупика, в который их завела гипотеза независимости генов. Генетика ... утверждает, что на каждый признак, или группу признаков, есть "ген" и группа "генов". Я и спрашиваю, сколько же может быть у организма, тем более у многоклеточного признаков? Я думаю, вряд ли можно для их подсчета набрать достаточно цифр,

могущих выразить число, переваривающееся в человеческой голове. И вот, когда задумываешься над такими вопросами, то поневоле удивляешься фантазии генетиков, которые ведь должны принимать такое количество ген в хромосомах, которого не выдерживает никакая фантазия (107)".

Последующее развитие науки со всей очевидностью показало, что такой связи нет и быть не может. Современные генетики понимают несостоятельность классической генетики. Так, пытаюсь решить парадокс Мальцева и найти выход из тупика, в который завела классическую генетику идея ген-признак, Дубинин (29) указывает: "...гены – это не зачатки признаков. ...Принцип действия кода гласит - каждый признак определяется всеми генами, каждый ген в конечном итоге определяет все признаки организма". Ученые уже давно осознали, что Лысенко был прав. Первыми поняли этот факт на Западе, но никто не хочет сказать, что король был голый, что формальная генетика оказалась не верной, а Лысенко прав.

Имеется несколько доказательств того, что ген и признак практически никак напрямую не связаны. Сейчас установлено, что у человека всего-навсего чуть более 30000 генов, а число разного рода признаков зашкаливает за миллион. У человека всего-навсего 30000 генов, а число разного рода признаков зашкаливает за миллиард. Даже если иногда один ген может давать 40000 белков (но это редчайшее исключение, так как альтернативный сплайсинг такого рода чрезвычайно редок), то все равно белков не хватит для описания всего многообразия признаков человека.

Выше я специально подробно остановился на всей цепочке по пути от последовательности нуклеотидов до признака. Главной ошибкой формальной генетики является постулат о том, что за каждый признак отвечает соответствующий ген или группа генов. За другой признак – другой ген или группа генов, но без участия тех, которые кодируют первый признак. Я обозначил эту проблему как проблему признак-ген. Гена прямого носа, морщинистости, длинного хвоста, не существует ген мочки уха.

Никто не знает, каким образом появляются Менделеевы и Чайковские. Как не существует гена долголетия, так нет гена особого таланта или гениальности. Даже если воспроизвести клонированием Федора Шаляпина, неизвестно, получится ли еще один певец мирового значения.

Первый экспериментальный подход к выяснению механизма действия генов был разработан американским генетиком Р. Гольдшмидтом (1878-1958), основателем фенотипической генетики, научного направления, которое исследует реализацию действия гена до видимого фенотипического признака. Было установлено, что формирование признака происходит как цепь последовательных реакций; в развитии признака как активности гена лежат физико-химические процессы, но результат не может быть однозначно предопределен (182). Как проговариваются Ратнер и Васильева (92), на момент 1999 г. ни один из полигенов не был идентифицирован и не клонирован, то есть, не определена последовательность его нуклеотидов. А Келлер открыто пишет – "нет простой связи между генами и белками" (182. С. 64).

Развитие современной молекулярной биологии открыло невероятную пропасть между генетической информацией и ее биологическим значением. Эту щель не могут закрыть до сих пор.

Казалось бы, есть моногенные заболевания человека – это заболевания, где патология только одного белка (что встречается достаточно редко – см. раздел 11.3) вызывает заболевание с четкими фенотипическими признаками. Но во-первых, во времена Моргана такие заболевания не были известны, кроме, может быть, гемофилии (138). А во-вторых, это просто не так. Наследственные болезни не всегда имеют генетические локусы, связанные с ними, то есть, другими словами, мутации множества генов могут вести к одному и тому же болезненному фенотипу. Гены, мутации в которых ответственны за развитие генетических заболеваний до сих пор не идентифицированы для многих заболеваний, генетическая природа которых уже доказана. Мутации в белках, которые в клетке взаимодействуют друг с другом, часто ведут к одному и тому же заболеванию или фенотипу. Взаимодействующие белки часто ведут к сходному фенотипу, когда один или другой подвергаются мутациям (204). Например, в настоящее время обнаружено более 1500 мутаций в молекуле СФТР (белок, мутации в котором вызывают муковисцидоз, см. Приложение X), которые вызывают муковисцидоз. Это говорит, что для СФТР почти каждая аминокислота является критической. Но проявления болезни совершенно разные (172).

Иронией является тот факт, что список так называемых моногенных заболеваний постоянно растет: болезнь Хунтингтона, муковисцидоз, таласемия, фенилкетоннурия и другие. По правде сказать, такие

четкие параллели, как один ген – одно заболевание остаются очень редкими (182. С. 68).

8.2. НЕСООТВЕТВИЕ ГЕНОВ И ПРИЗНАКОВ

Терентий Мальцев совершенно правильно подметил, что признаков столько, что для того, чтобы все они кодировались своими собственными генами, требуется наследственное вещество невероятной длины. Однако в проблеме имеется несколько аспектов.

1. В природе много признаков и мало генов.
2. Количество генов у большинства живых организмов примерно одинаково. Количество же признаков разнится на много порядков.
3. Все гены практически одинаковы у всех эукариотов.
4. Признак есть результат работы многих генов.
5. Белок не сможет принять зрелую форму без участия функции других белков.
6. Мутации одного гена, но в разных, местах дают разные генотипы
7. При мутации разных генов может быть один фенотип. Пример - болезнь Альцгеймера.
8. Как правило, несколько генов кодирует один признак.
9. Белки выполняют свои функции только через взаимодействие с другими белками.
10. При мутации белков, которые взаимодействуют друг с другом, как правило, возникает одна болезнь.
11. Больше всего из-за их практической значимости известно о моногенных заболеваниях, но практически все их них могут быть вызваны мутациями не только в одном гене.

Разберем эти положения несколько подробнее. Действительно, число генов у живых организмов довольно невелико и варьирует в довольно небольших пределах. У человека 31185 генов (243). Википедия даёт цифру 20000–25000.

Генетически человек и его ближайший предок шимпанзе практически не отличаются друг от друга. Последовательности их ДНК сходны более чем на 98 процентов. Практически все гены человека имеются и у шимпанзе. Гены шимпанзе отличаются от аналогов из человеческого генома всего на несколько нуклеотидов. Только в августе 2009 года найдены три гена которые присутствуют только в ДНК людей, но отсутствуют у шимпанзе. Да и то, функция этих генов пока не ясна.

Интересно, что у мыши, человека, рыбы фугу (рыба шар) количество генов практически одинаково – 30000 – 40000. У дрожжей 6000 генов. У некоторых бактерий насчитывается 12000 генов (185). Геном дрозофилы содержит 10000 генов, кодирующих белки и РНК. При этом 95% ДНК плодовых мушек составляет некодирующие участки (92). Бактериальные геномы содержат примерно от 500 генов у микоплазм до почти 5000 генов у кишечной палочки. Анализ генома кишечной палочки выявил 4909 генов, из которых 4288 кодируют белки, но функции 38 процентов из них пока неизвестны. На долю блока контроля метаболизма приходится свыше 1047 известных генов (около 25 процентов). Интересно, что эти 1047 генов контролируют 804 известных фермента и 988 известных метаболических реакций. В клетке *E. coli* содержится около 3000 различных белков, а в организме человека насчитывается свыше 50000 разнообразных белков. Сплайсинг может чуть сгладить разницу между числом признаков и количеством генных продуктов, но никогда не сможет объяснить все разнообразие признаков, число которых гораздо больше 40000.

Далее. Гены в самых разных организмах практически одинаковы (200). Сейчас установлено, что хотя все организмы разные, они имеют практически один и тот же набор генов. У всех организмов, имеющих ядро, набор генов, по сути, одинаков. Возьмите 5 белков гистонов. Они практически одинаковы. Они не имеют интронов и наиболее консервативны. Или возьмите ферменты пластинчатого комплекса Гольджи. Гены все одинаковы, а признаки разные. Вот это-то и не может объяснить современная генетика.

В геноме имеются также 4 вида рибосомальных РНК (рРНК), несколько десятков транспортных РНК (тРНК) и так называемых малых ядерных РНК. В генах, кодирующих РНК, отсутствуют интроны.

Есть так называемые ДНК-связанные белки – это белки, непосредственно взаимодействующие с ДНК. Они обычно обладают свойствами так называемых транскрипционных факторов или репрессоров. В разных ДНК-связывающих белках встречаются сходные трехмерные элементы. И все эти древние гены практически одинаковы у самых разных живых организмов. Особенности в их строении есть, но они никак не могут объяснить то огромное количество фенотипических отличий, которые имеются например,

между пшеницей и человеком. Шимпанзе на 98,5% сходно по нуклеотидному составу ДНК с человеком (182. С. 100).

Каждый признак кодируется несколькими генами. Множество генов задействовано в любой дорожке, реализующей информацию, заложенную в гене, в дорожке ген – белок – функция – признак участвует также и окружающая среда. Как я показал выше, сложность и неопределенность в работе генетического аппарата не кончается на уровне генов и белков. Она продолжается на уровне признаков животного. Попробуйте ответить, какой ген ответственен за передачу носа с горбинкой или за кривые ноги и вы поймете, что генетики этого просто не знают. Или какой ген отвечает за родинку на носу? Гена прямого носа, морщинистости хвоста, ген мочки уха не существует. Прослеживается только связь гена мутированного и нормального гена внешних признаков.

Современная молекулярная биология ясно показывает, что большая фракция генов в популяциях полиморфна, они существуют в любой популяции в нескольких относительно общих формах (188). Каждый признак кодируется информацией, записанной во многих генах.

Гены белков, участвующих в одном и том же метаболическом процессе, часто образуют скопления (кластеры). Но те же гены в другом виде живых организмов могут подобные кластеры не образовывать (185). У эукариот многие гены дублированы, т.е. образуют мультигенные семейства, или имеют более сложную фрагментарную структуру. Так, у человека семейство глобинов содержит свыше десятка генов и псевдогенов, локализованных несколькими тесными тандемными группами (α-подобные, ρ-подобные, миоглобины). Многократно повторены гены рРНК, тРНК, гистонов, интерферонов, гормона роста, актинов, тубулинов и т.д. В мультигенных семействах (особенно тандемных) идут сложные внутренние процессы дупликации, дивергенции, конверсии, неравного кроссинговера и т.д., которые создают или нивелируют разнообразие генов (91/86). Гены эукариот содержат экзоны (иногда их называют цистронами – кодирующие участки) и интроны (некодирующие участки). Число интронов в гене варьирует от 2 до нескольких десятков. Долгое время считалось, что интроны есть попросту шум. А недавно рухнула ещё одна догма, теперь уже молекулярной биологии – было установлено, что транскрипция – процесс считывания информации с ДНК – может идти в обоих направлениях с одной и той же точки старта (промотора).

Изменения белков, которые они претерпевают после синтеза первичной цепи аминокислот, зависят от других генов. Если, например, убрать ген фермента трансферазы, присоединяющего остатки сахаров, и затем убрать сахар, который он присоединяет, или добавить сахар в избытке, то будут ошибки и фенотип резко изменится. Формирование внешних признаков определяется сложнейшим взаимодействием сотен, а то и тысяч разных белков. Пример – группы крови (см. Приложение IX).

Признак определяется множеством генов и никто не знает механизм их взаимодействия при этом. Это только у бактерий и вирусов ген-признак или мутации, как у вирусов. Повреждение одного и того же гена может дать в одном случае рост опухоли, а в другом ее подавление. Это зависит от уровня синтеза других белков. Кстати, вирус использует геном хозяина. То есть тоже зависит от сочетаемости генов внутри генома хозяина. Как только мы начинаем поиск всех этих закономерностей, мы будем оперировать чисто биологическими терминами. Точно также, при описании работы рибосомы, это машина для синтеза белка, мы немедленно сталкиваемся с химией, со всеми этими силами Ван Дер Ваальса и т.д.

Кроме того, очень часто невозможно вообще понять, почему возникают фенотипические изменения. Возьмем, например, синдром Дауна то есть, трисомию по 13 паре хромосом. Имеется четкий набор признаков, хотя никаких мутаций нет и все белки функционируют нормально. Ни одна мутация в единичном гене и ни один единичный ген не способен объяснить этот синдром. Возможно, играет свою роль то, что соотношение между генами изменяется (например, 50% на 50% меняется на 33% к 67%).

Одна и та же мутация может давать очень непохожие друг на друга формы заболевания. Например, мутации онкогена, белка p53, могут вести к апоптозу (самоубийству клеток) в раковых клетках или к безудержному размножению в зависимости от свойств других онкогенов в данной клетке (см. Приложение VII). С другой стороны, мутации в одном и том же прионном белке ведут к совершенно разным заболеваниям (143). Наконец, одно и то же или сходное заболевание может быть вызвано мутациями в совершенно разных генах. Обычно это гены белков, которые в клетках взаимодействуют друг с другом.

Разные мутации одного и того же гена в разных комбинациях генов могут дать совершенно разные фенотипы и заболевания. Разные мутации в белке–прионе дают разные фенотипы (143), ведут к совершенно разным заболеваниям (персональное сообщение Роберто Киезы. R. Chiesa, 143). А, например, мутации в белке СФТР может давать поражение легких, а может давать поражения кишечника (см. Приложение XX). Описано 1500 мутаций в молекуле СФТР (белок, мутации в котором вызывают муковисцидоз, см. Приложение X), которые вызывают муковисцидоз. Но проявления болезни совершенно разные (172). И это при одном и том же составе генов.

Один и тот же фенотип может быть вызван разными мутациями в совершенно разных генах. Льюис (цит. по 182) показал, что мутации, вызывающие одинаковый фенотип, могут быть либо в одном и том же либо в разных генах. Нередко один из тот же признак может быть вызван мутацией в сотне разных генов. Болезнь Альцгеймера, которая случилась у президента США Рейгана, может быть вызвана мутацией, по крайней мере, в 20 генах.

Опухоль меланомы вызывается более 30 тысячами различными мутациями, ошибками генетического кода, а рак легкого вызывается 23 тысячами мутаций.

Признаки зависят не от гена, а от повреждающей мутации в единственном гене. Нет признака, определяемого одним геном. Может быть мутация одного, а чаще, цепи генов, ведущая к появлению нового признака, но этот признак появляется только в данном геноме. Но к чему приведет мутация, зависит от генома.

Вот характерный пример, показывающий, что тысячи генов вовлечены в формирование даже одного признака. Когда в дрозофиле стимулировали активность гена, который носит название безглазый (*eyeless*), то глаза у нее выросли на крыльях, ножках, антеннах и других тканях. То же самое произошло, когда в геном дрозофилы пересадили гомологичный ген "безглазости" от мышей, но глаза образовались при этом не мышинные, а мушинные. Развитие глаза в геноме дрозофилы контролируется 2500 генами (182. С. 96). Ген "безглазости" оказался регуляторным геном.

С другой стороны, введения недостающих генов в сетчатку оказалось вполне достаточно для восстановления нормального зрения у взрослых обезьян, которые страдали цветовой слепотой с

рождения (23). В эксперименте на двух самцах обыкновенных белых обезьян, у которых цветовая слепота широко распространена и обусловлена отсутствием генов, кодирующих светочувствительные рецепторы, удалось восстановить восприятие цвета у взрослых подопытных обезьян при помощи генной терапии. В сетчатку обезьян, неспособных воспринимать красный цвет, ввели человеческий ген, кодирующий отсутствовавший у животных светочувствительный пигмент. Спустя 20 недель у обезьян восстановилась способность видеть красный цвет. Восприятие красного цвета сохранялось у животных в течение более чем двух лет после экспериментальной процедуры.

Одни и те же белки у разных видов могут играть разную функциональную роль. Окситоцин и вазопрессин практически одинаковы у разных животных. Они действуют очень похоже, но по-разному. У всех изученных животных эти пептиды регулируют общественное и половое поведение, хотя конкретные механизмы их действия могут различаться у разных видов. Окситоцин у позвоночных регулирует половое поведение самок, а также их привязанность к детям и брачному партнеру. Вазопрессин влияет больше на самцов, в том числе на их агрессивность, территориальное поведение и отношения с самками. У моногамных полевок самки на всю жизнь привязываются к своему избраннику под действием окситоцина. У самцов того же вида супружеская верность регулируется вазопрессином и дофамином. Введение вазопрессина самцу моногамной полевки быстро превращает его в любящего мужа и заботливого отца. Однако на самцов близкого вида, для которого не характерно образование прочных семейных пар, вазопрессин такого действия не оказывает. Очевидно, нейропептиды не создают тот или иной тип поведения из ничего, а только регулируют уже имеющиеся поведенческие стереотипы (150).

Итак, хотя догма в формальной генетике утверждает, что ген реализуется в признаке, на самом деле это не так. Практически нет прямой связи признака и гена (кроме, может быть, бактерий, которые секретируют фермент). Нет никакого гена "безмитохондриальности", что мы видим у микроспориций. Есть ген, который вызывает у гороха морщинистость горошин, но он не вызывает морщинистости у риса, на самом деле, никаких единичных генов, кодирующих наследуемые напрямую сложные фенотипические признаки на уровне целостного организма и доступных для генетического изучения во времена Моргана тоже

нет и не было. Нет признаков, определяемым одним геном. Может быть мутация одного, а чаще нескольких генов, ведущая к появлению признака рецессивного (см. Приложение VI). Закон о неделимых частичках наследования тоже оказался неверен. Они делимы - белки могут иметь разные изоформы....

Но только лишь в нескольких случаях природе удалось добиться получения прямой связи между строением гена и получающимся признаком (Мендель, Де Фриз...). Любая наследственная информация реализуется через целый геном. Потеря признака часто есть вредоносная мутация гена, но не наоборот. Сам по себе ген без других генов ничего не значит. Пересадка так называемого гена морщинистости гороха в геном риса не приводит к появлению морщинистости у рисовых зерен.

8.3. МЕНДЕЛЕВСКИЙ ГОРОХ

Чтобы ещё раз проверить, есть ли независимое распределение бус-шариков в генетической матрице Менделя, давайте обратимся к схеме опытов Менделя и посмотрим, а что же все-таки он исследовал и что нашел, как им были организованы эксперименты, что он сравнивал, какие гены были использованы в его экспериментах и что они кодируют?

Чтобы судить о предмете, надо читать оригинальные статьи и я это сделал – прочитал знаменитую статью Менделя. Правда, на английском языке, так как немецкого я не знаю. Однако я не уверен, что кто-либо из моих критиков читал оригинальную статью Менделя.

Итак, Мендель работал с садовым горохом. Цель своей серии опытов он сформулировал следующим образом: «Задачей опыта было наблюдать эти изменения для каждой пары различающихся признаков и установить закон, по которому они переходят в следующих друг за другом поколениях. Поэтому опыт распадается на ряд отдельных экспериментов по числу наблюдаемых у опытных растений константно-различающихся признаков» (99).

Далее в своей статье Мендель сформулировал требования к экспериментальной системе для выявления закономерностей расщепления признаков.

1. Отличия фенотипов должны быть постоянными и легко дифференцируемыми.

2. Гибриды должны быть защищены от опыления чужой пылью.
3. Гибриды и их потомство не должны страдать от побочных генетических нарушений, связанных со скрещиванием.

Для опытов на садовом горохе из всех признаков Мендель выбрал только альтернативные легко различаемые черты фенотипа — то есть такие, которые имели у имеющихся сортов два четко различающихся варианта (семена либо гладкие, либо морщинистые – промежуточных вариантов нет).

1. Форма горошин. Круглые и морщинистые горошины.
 2. Цвет внутренности горошин. Желтый и зеленый цвет семядоли, или содержимого горошины.
 3. Цвет цветков. Пурпурные или белые цветки.
 4. Форма стручков. Гладкие стручки или стручки, имеющие бороздки между горошинами.
 5. Цвет стручков. Зеленые или желтые стручки.
 6. Расположение цветков. Аксиальное (на конце всех крупных веток) или терминальное (только на верхушке растения) расположение цветков.
 7. Длина стебля. Длинный или короткий стебель (ствол).
- Такое сознательное сужение задачи исследования позволило четко установить общие закономерности наследования.

Сразу отмечу, что признаки, названные первыми, оказались доминантными. Гладкая форма горошин доминировала над морщинистой. Желтый цвет внутреннего содержимого горошины доминировал над зеленым. Фиолетово-красный цвет кожуры горошин доминировал над белым. Зеленый цвет стручков доминировал над желтым. Позиция цветков на конце веток доминировала над терминальной, то есть их появлением только на самых высоких ветках растения. Длинный ствол доминировал над коротким.

Мендель подробно описывает, как он сажал горох, как его опылял, как оценивал результаты. Каждую горошину он рассматривал под лупой, сравнивая их форму и делая записи. Видимо, уже тогда выявить морщинистость горошин во многих случаях было очень трудно. Хотя величина горошин достаточна для того, чтобы сразу увидеть, есть ли на кожуре морщины или нет (134, 215).

От семеноводческих фирм им было получено 34 сорта гороха, из которых он отобрал 22 «чистых» (не дающих расщепления по изучаемым признакам при самоопылении) сорта. Мендель два года

выдерживал сорта гороха на основе самоопыления. Эксперимент облегчался удачным выбором объекта: горох в норме самоопылитель, но легко проводить его искусственное опыление. Когда Мендель убедился в том, что сорта стабильны, он начал свои опыты. У одного растения удалялись тычинки (пыльники) и пестики опылялись пыльцой, взятой от другого сорта.

После всего этого Мендель спланировал и провел масштабный эксперимент. Он проводил скрещивание чистых сортов между собой, а полученные гибриды скрещивал между собой. Он изучил наследование отобранных семи признаков, проанализировав в общей сложности около 20.000 гибридов второго поколения. В результаты экспериментов он внес данные об анализе 7324 горошины.

Если скрещиваемые особи гомозиготны по рецессивному и доминантному генам, то первое поколение будет 3 к 1. Если скрестить особи гомозиготные по доминантному и рецессивному признакам, то в первом поколении все растения имеют доминантный признак, но являются гетерозиготными, то есть содержат в геноме доминантный и рецессивный ген. Во втором поколении происходит расщепление признаков в соотношении 3 к 1. То есть три особи имеют доминантный признак, а одна особь рецессивный (11). Расщепление в соотношении 3 к 1 происходило только при полном доминировании.

Например, при скрещивании чистых линий гороха с пурпурными цветками и гороха с белыми цветками Мендель заметил, что взошедшие потомки растений были все с пурпурными цветками, среди них не было ни одного белого. Мендель не раз повторял опыт, использовал другие признаки. Если он скрещивал горох с желтыми и зелеными семенами, у всех потомков семена были желтыми. Если он скрещивал горох с гладкими и морщинистыми семенами, у потомства были гладкие семена. Потомство от высоких и низких растений было высоким.

Итак, гибриды первого поколения всегда единообразны по данному признаку и приобретают признак одного из родителей. Этот признак (более сильный, доминантный), всегда подавлял другой (рецессивный).

Итак, при скрещивании организмов, различающихся по одной паре контрастных признаков, за которые отвечают аллели одного гена,

первое поколение гибридов единообразно по фенотипу и генотипу. По фенотипу все гибриды первого поколения характеризуются доминантным признаком, по генотипу всё первое поколение гибридов гетерозиготное. Этот закон также известен как «закон доминирования признаков». Его формулировка основывается на понятии чистой линии относительно исследуемого признака — на современном языке это означает гомозиготность особей по этому признаку. Мендель же формулировал чистоту признака как отсутствие проявлений противоположных признаков у всех потомков в нескольких поколениях данной особи при самоопылении.

Если скрещиваемые сорта гетерозиготные, расщепление во втором поколении будет 1 к 2 к 1. То есть 1 часть особей гомозиготных по доминантному признаку, 1 часть особей, гомозиготных по рецессивному признаку и 2 части гетерозиготных особей, но в преобладанием доминантного признака.

При скрещивании растений, обладающих двумя парами контрастных признаков, каждый из них наследовался независимо от другого. В первом поколении будет 3 к 1. При расщеплении таких 2 независимых признаков соотношение получалось 9:3:3:1. Все эти распределения обнаруживались независимо от того, кто был отцом (пыльца) или матерью (тычинки).

Мендель получил некоторые доказательства их применимости к некоторым другим растениям (трем видам фасоли, двум видам левкоя, кукурузе и ночной красавице). Мендель будто бы подтвердил некоторые свои результаты также на фасоли. Зеленый цвет стручков, их набухший вид и большая длина доминировали. Количество успешных экспериментов было очень мало – в пределах 10–30. Однако точные результаты соотношений Менделем не приводятся из-за их малости.

Скрещивание организмов двух чистых линий, различающихся по проявлениям одного изучаемого признака, за которые отвечают аллели одного гена, называется моногибридное скрещивание. Закон расщепления: при моногибридном скрещивании во втором поколении гибридов наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 3:1 около 3/4 гибридов второго поколения имеют доминантный признак, около 1/4 — рецессивный.

Явление, при котором скрещивание гетерозиготных особей приводит к образованию потомства, часть которого несет доминантный признак, а часть — рецессивный, называется расщеплением. Следовательно, расщепление — это распределение доминантных и рецессивных признаков среди потомства в определенном числовом соотношении. Рецессивный признак у гибридов первого поколения не исчезает, а только подавляется и проявляется во втором гибридном поколении.

В результате Мендель пришел к следующим выводам: «Потомки гибридов, соединяющих в себе несколько существенно различных признаков, представляют собой членов комбинационного ряда, в котором соединены ряды развития каждой пары различающихся признаков. Этим одновременно доказывается, что поведение в гибридном соединении каждой пары различающихся признаков независимо от других различий у обоих исходных растений», и поэтому «константные признаки, которые встречаются у различных форм родственной растительной группы, могут вступить во все соединения, которые возможны по правилам комбинаций».

Мендель одним из первых в биологии использовал точные количественные методы для анализа данных. На основе знания теории вероятностей он понял необходимость анализа большого числа скрещиваний для устранения роли случайных отклонений. Проявление у гибридов признака только одного из родителей Мендель назвал доминированием. Мендель первый ввел буквенные обозначения: заглавной буквой он отметил доминантный признак, а строчной — рецессивный. Мендель вывел закон о парности детерминант, элементов (сейчас генов). Элементы члены каждой пары распределяются в гаметы одинаково – поровну. Мендель предположил, что гамета (половая клетка) несет только один элемент из каждой пары элементов. После слияния гамет элементы остаются независимыми по действию друг от друга, образуя новую пару.

Из своих простых математических распределений Мендель вывел существование генетических детерминантов (элементов), которые потом были названы генами. Точное математическое соотношение наследуемых признаков и привело к возникновению концепции генов. Однако следует подчеркнуть, что в той своей статье четкие законы расщепления признаков (обратите внимание, не генов, а признаков) не были сформулированы самим Менделем. Сам Мендель не только не формулировал свои выводы в качестве «законов», но и

не присваивал им никаких номеров. Эти законы были сформулированы авторами, переоткрывшими Менделя (35).

Результаты данной работы были доложены Менделем на 2 научных конференциях в 1865 г. Мендель опубликовал в конце 1866 года свою работу в журнале *Society for Research in Nature* (трудах Брюннского общества), которые рассылались 125 научным библиотекам, а кроме того, Мендель сделал и разослал 40 оттисков своей статьи. Статья Менделя называется "Experiments on Plant Hybridization". Однако ее сочли достойной упоминания менее 10 авторов и только один из них оценил ее по достоинству. Это был русский ботаник И.Ф.Шмальгаузен (51).

8.4. ЕСТЬ ЛИ ГЕН МОРЩИНИСТОСТИ ГОРОХА?

А теперь я перехожу к главному вопросу – существу критики меня моим оппонентом, вопросу, ради которого собственно я и написал данную книгу. Он касается научных вопросов, где я особенно щепетилен. Мой оппонент пишет (22): "А вот про морщинистость кожуры гороха - пожалуйста, никакой тайны тут нет: Белок называется starch-branching enzyme, крахмал-разветвляющий фермент. Он необходим для формирования крупных сферических богатых амилопектином гранул крахмала, которые активно собирают воду и обеспечивают, таким образом, гладкую поверхность горошины. В горошинах, где фермент неактивен, гранулы крахмала нерегулярны по форме, содержат в основном амилозу, такие гранулы теряют воду быстро и неравномерно, обеспечивая морщинистость."

Итак, берем вышеупомянутую статью Бхаттачария с соавторами (134). Открываем раздел "Обсуждение полученных данных" и читаем на стр. 118, строка 16 сверху. "Морщинистый фенотип ВЕРОЯТНО (я выделил слова, которые показывают, что все эти рассуждения являются ПРЕДПОЛОЖЕНИЯМИ – С.М.) вызван нуклеотидной вставкой размером 800 бт. Вставка, СКОРЕЕ ВСЕГО, вызывает потерю последних 61 аминокислот белка (SBEI)СБЕИ. На той же странице авторы пишут, что никто точно не знает, какой сорт гороха использовал Мендель. На стр. 119 авторы пишут, что полученные данные иллюстрируют (не доказывают !!! – С.М.) значение процесса синтеза крахмала в определении состава горошин. СКОРЕЕ ВСЕГО (текст выделил я – С.М.), эффект мутации в локусе r (участок данного белка – С.М.) вызывает снижение синтеза крахмала из-за того, что уменьшается активность фермента,

вызывающего разветвление полимеризации сахаридной цепочки крахмала".

МОЙ КОММЕНТАРИЙ. Итак, все эти рассуждения есть не более, чем гипотезы. Никто толком всю метаболическую цепочку не исследовал. 29 работ ссылаются на данную статью и ни в одной потом не уделено внимание всей метаболической цепочке. Это так и осталось никем не доказанным ПРЕДПОЛОЖЕНИЕМ. (более подробный анализ этой и других статей, посвященных верификации генов, определяющих признаки горошин, которые использовал Мендель см. Приложение VIII). Кроме того для иллюстрации того, что нет прямой связи ген-признак я привел информацию о наследовании групп крови (Приложение IX) и муковисцидоза (Приложение X). В частности там можно найти доказательство того, что полимерная цепь, состоящая из моносахараров, определяющая группы крови и важная для наследования групп крови, образуется в аппарате Гольджи с участием множества белков (см. Приложение IX).

8.5. ПРОВЕРКА ЗАКОНОВ МЕНДЕЛЯ

В либеральной публицистике постоянно муссируется рассказ о том, как советский математик академик Колмогоров вправил мозги неучу Лысенко и доказал, что результаты проверки распределения признаков у гороха, проведенные некоей аспиранткой Лысенко Ермолаевой, будто бы подтверждают законы Менделя. Поэтому давайте вернёмся к этой истории с проверкой законов Менделя ученицей Лысенко.

Я внимательно прочитал статьи Ермолаевой (32), Колмогорова (47) и Кольмана (48) и вот, что я выяснил. Вера Лысенко в то, что законы Менделя ложны, что этого не может быть, потому что не может быть никогда, была настолько велика, что он поручил своей сотруднице, говорят, аспирантке, проверить законы Менделя на том же материале – горохе. Это вообще невиданное дело – повторение классических опытов, опубликованных и рецензированных черными рецензентами. Но Лысенко не читал законы формальной науки и решил все же проверить. Ермолаева добросовестно повторила классические опыты Менделя. Обратите внимание на название статьи Ермолаевой (32). Следовательно, в то время, кроме гороха, таких соотношений никто так и не получил.

Ермолаева взяла для опытов сорта селекции Грибовской овощной селекционной станции: г-47 - "Конек-Горбунок", г-128-"Английский сабельный", г-702-"Маяк", г-6- "Албанский", г-178-"Фольгер" и г-179-а "Сахарный зеленозерный". Скрещивание проводилось по "менделирующим" признакам: 1) окраска цветка и пазухи листа или отсутствие такой окраски (белый и красный цветок); 2) желтая и зеленая окраска семядоли; 3) рельеф поверхности горошин.

Были получены следующие результаты. Из 15 скрещиваний, потомства от 9 скрещиваний (9 пар родителей) "укладываются" в 3:1 и от 6 пар не укладывается. Исходя из вышеприведенных цифровых данных, можно сделать вывод, что "расщепление" в F₂ гибридов может быть и в отношении 3:1 и в отношении 1:1; 2:1; 5:1; и т.д. Гибридный материал может и совсем не давать "расщепления". В нашем опыте было получено несколько семей, совершенно не давших "расщепления" по исследуемому признаку (см., например, в таблице 4 семьи 27, 49, 76, 97, 98, 99 и в таблице 6 семьи 105 и 148).

Оказалось, что распределение 3 к 1 сильно варьирует от опыта к опыту от семейства к семейству. Однако опыты Ермолаевой не были такими точными, как у Менделя. Она не делала как Мендель инбридинг, то есть длительное самоопыление сортов гороха. Но материал был гораздо больше. Самое интересное, что как пишет Ермолаева (32), "в работе *"Опыты над растительными гибридами"* Г.Мендель приводит результаты "расщепления" гибридных потомств первых десяти гибридных растений (Г.Мендель. *Опыты над растительными гибридами. Сельгиз, 1935, с.36.*), т. е. дает результаты "расщепления" по отдельным семьям. В этом "расщеплении" сходства с отношением 3:1 очень мало. В нашей работе приводятся соотношения признаков не по 10 семьям, а по двум с лишним сотням семей, полученных от 30 скрещиваний (см. табл. 4, 5 и 6 в конце статьи)." Следовательно, для более чем двухсот семей, отклонение укладывается в ожидаемое, хотя на глаз эти отклонения велики, а Мендель на гораздо меньшем числе семей почти всегда получал распределение 3 к 1.

Но у формальных генетиков нашелся защитник, выдающийся советский математик Колмогоров, который использовал более точные статистические формулы и доказал, что предсказанные Менделем распределения выполняются удовлетворительно. Колмогоров (47) доказал, что большей близости частот m/n по отдельным семействам к их среднему значению $3/4$, чем

получилось у Н.И. Ермолаевой, при данной численности семейств и нельзя было бы ожидать по менделевской теории. Если бы в какой-либо достаточно обширной серии семейств отклонения m/n от $3/4$ были бы систематически меньше, чем требует теория, то это в такой же мере опровергало бы применимость к этой серии семейств, сформулированных выше допущений, как и систематическое превышение теоретически предсказываемых размеров этих отклонений. Отмечу, что в свое время Лысенко был раскритикован за неудачное применение статистики (118).

Колмогоров считал, что эксперименты Ермолаевой не позволяют отбросить нулевую гипотезу не отличаются статистически от распределений Менделя, но он не доказал, что распределения являются одинаковыми. Но это не доказывает, что другая линия распределения не описывает полученное в эксперименте распределение лучше, чем распределение Менделя.

Как я выяснил из учебников статистики, для оценки распределений она звучит так – нулевая гипотеза предполагает, что модель или распределение описывает выборку НЕ лучше чем горизонтальная линия проведенная, через среднее значение выборки. Гипотеза номер 1 предполагает, что модель описывает выборку лучше горизонтальной линии (среднего значения). По статистике можно отвергнуть нулевую гипотезу о различии распределений, но нельзя доказать, что данное распределение именно такое, какое мы предложили для сравнения, так как может быть масса других распределений и линий регрессии. Распределение Менделя слишком узкое, чтобы его можно было анализировать статистически.

Приведу ответ на статью Колмогорова, в которой Кольман (48) пишет: *"Теория вероятностей и статистический метод исследования являются лишь вспомогательными орудиями в конкретной науке (например, в политической экономии, в физике, в биологии). В зависимости от того, какая конкретная теория контролирует ее применение, статистика будет давать результаты, правильно или неправильно отражающие материальную действительность... Вариационная статистика может и должна применяться в ней, но только под неперменным контролем биологических теорий, отнюдь не подменяя собою последние."*

"...мы говорили о произволе в установлении классификации признаков, между тем как от выбора классификации (какие стебли

считать еще короткими и какие уже длинными, или какие считать еще неокрашенными и какие окрашенными и т.п.) чувствительным образом зависят получаемые результаты.

Как можно удивляться тому и восхищаться тем, что после того как мы сами до крайности упростили свои биологические представления об основах наследственности, сведя их к комбинаторике линейно расположенных генов, к урновой схеме с неизменными и не влияющими друг на друга шариками, к этим представлениям оказываются применимыми тощие геометрические аксиомы, - это поистине уму непостижимо! Но пусть эта "простота" равносильна биологической бессодержательности, лишь бы получались самые, что ни на есть универсальные, законы!

...для современных менделистов-мограницов как раз характерно то, что они правильно подмеченную Менделем отдельную черточку действительности - правило смешения признаков, выведенное на основе перекрестного опыления гороха и объясненное Менделем с помощью теории вероятностей, - превратили в универсальный закон, в общую теорию наследственности.

К.А.Тимирязев писал об этом "законе" так: "По мнению менделистов, он чуть не имеет для биологии такое же значение, как закон всемирного тяготения для астрономии или закон Дальтона для химии. А несомненное преимущество Менделя перед его перед его фанатическими поклонниками заключалось в его трезвом, уравновешенном отношении к полученным результатам, в которых он и не думал видеть какого-нибудь универсального закона..."

"Таким образом, резюмируя, необходимо еще раз подчеркнуть, что поскольку менделевские законы являются законами биологическими, никакое статистико-математическое доказательство (или опровержение) дать им невозможно. Доказать или опровергнуть закон Менделя как биологическую универсальную закономерность можно только на почве самой биологии, не отбрасывая громадный накопленный цитологический, гистологический, биохимический материал, материал по механике развития и т. д., а, критически перерабатывая его, не боясь затронуть самые основы генетики, если этого требуют упрямые факты.

Извлеченный из определенной группы случаев (очень редких - С.М.) наследования менделевский закон расщепления признаков

является лишь статистическим правилом, а не универсальным биологическим законом, причем правилом, получение которого существенным образом может зависеть от выбранной нами классификации рассматриваемых признаков. Наконец, нельзя забывать, что статистика в применении к биологии должна занимать лишь подчиненное место".

Как отмечает Кольман, "из того обстоятельства, что статистические материалы в работе Н.И.Ермолаевой или в какой-либо другой согласуются с менделевским "законом" 3:1, вытекает лишь, как это нами уже отмечалось ... в связи с работой Т.К.Енина ..., что эти материалы совместимы с менделевской вероятностной схемой, но отнюдь не то, что они являются доказательством или подтверждением менделевской биологической концепции. Как уже указывалось, именно так рассматривает этот вопрос и акад. С.Н.Бернштейн, который пишет ... , что результаты скрещивания гороха показывают с о в м е с т и м о с т ь с гипотезой Менделя. В то время как несовместимость данного материала с той или другой теорией опровергает эту теорию, его совместимость с ней не означает доказательства или подтверждения этой теории, ибо тот же материал может оказаться совместимым еще и с другими теориями."

В нашей заметке в "Яровизации" на "прекрасное, может быть, даже чересчур прекрасное совпадение эмпирически найденных частот с частотами, вычисленными на основе сделанного допущения" в связи с работой Т.К.Енина. Не менее удивительно и то, что акад. А.Н.Колмогоров не остановил своего внимания на другом важном нашем аргументе в разборе несостоятельности работы Т.К.Енина, когда мы говорили о произволе в установлении классификации признаков, между тем как от выбора классификации (какие стебли считать еще короткими и какие уже длинными, или какие считать еще неокрашенными и какие окрашенными и т.п.) чувствительным образом зависят получаемые результаты.

А.Н.Колмогоров ошибается, изображая дело так, будто сторонники менделевско-моргановской генетики не настаивают на всеобщем, всеобъемлющем характере менделевских законов. Наоборот, для современных менделистов-мограницов как раз характерно то, что они правильно подмеченную Менделем отдельную черточку действительности - правило смешения признаков, выведенное на основе перекрестного опыления гороха и объясненное Менделем с

помощью теории вероятностей, - превратили в универсальный закон, в общую теорию наследственности.

Здесь характерно то, что статистическое правило (и притом частное), которое может лишь количественно описать внешние результаты процессов, желают превратить в биологический закон (и притом универсальный), якобы управляющий внутренними причинами этих процессов, а значит, и объясняющий их.

К.А.Тимирязев писал об этом "законе" так (10, это ссылка в статье – С.М.): "По мнению менделистов, он чуть не имеет для биологии такое же значение, как закон всемирного тяготения для астрономии или закон Дальтона для химии. А несомненное преимущество Менделя перед его перед его фанатическими поклонниками заключалось в его трезвом, уравновешенном отношении к полученным результатам, в которых он и не думал видеть какого-нибудь универсального закона..."

Таким образом, резюмируя, необходимо еще раз подчеркнуть, что поскольку менделевские законы являются законами биологическими, никакое статистико-математическое доказательство (или опровержение) дать им невозможно. Доказать или опровергнуть закон Менделя как биологическую универсальную закономерность можно только на почве самой биологии, не отбрасывая громадный накопленный цитологический, гистологический, биохимический материал, материал по механике развития и т. д., а критически перерабатывая его, не боясь затронуть самые основы генетики, если этого требуют упрямые факты.

Извлеченный из определенной группы случаев наследования менделевский закон расщепления признаков является лишь статистическим правилом, а не универсальным биологическим законом, причем правилом, получение которого существенным образом может зависеть от выбранной нами классификации рассматриваемых признаков" (конец цитаты).

Итак, Кольман абсолютно правильно пишет, что математические законы без биологического содержания не имеют смысла. По сути же, законы Менделя похожи на модель всемирного эфира, отвергнутого квантовой механикой и теорией относительности. Гипотеза о генах есть типичная оказавшаяся неверной научная модель, как теплород или флогистон. Она была полезна, но она не была стопроцентной, и критиковать Лысенко, который

придерживался другой гипотезы, было неправильно, а, тем более, начинать административные атаки. По-сути, морганисты подменили понятие «признак» на понятие «ген». То есть, идет расщепление признаков, а не генов, блоков генов, а не единичных последовательностей нуклеотидов... Вот как шла подмена обанкротившейся гипотезы на новую: *"Сначала гены были гипотезой, потом их существование подтверждено экспериментально, потом их классифицировали - опытным путём - как по качественно-статическому параметру (какие бывают гены, за что именно могут отвечать), так и по динамическому (как они взаимодействуют), причём, вводя целую терминологию - доминантные/рецессивные аллельные гены, кроссинговер, цистрон и т.п., и только потом их смогли выделить и определить на химико-биологическом уровне"* (160).

Лысенко же, как говорится, "кожей чувствовал", что законы Менделя не стопроцентны. Наверное, это было виднее с точки зрения его научной парадигмы и на базе его практического опыта. Тем не менее, несмотря на ошибки обеих сторон, Лысенко назвали шарлатаном и обвинили во всех смертных грехах, а морганистов подняли на щит. Это, по меньшей мере, несправедливо.

8.6. ЧТО БЫЛО ИЗВЕСТНО ДО МЕНДЕЛЯ

Но если признать, что законы Менделя не универсальны, то оказывается, что Мендель не был переоткрывателем. Более того, многие «открытые» им факты были давно и хорошо известны, на что сам Мендель указывает в своей работе.

Ещё в середине XIX века, работая на семействе тыквенных и используя метод скрещивания, ещё до Менделя французские ботаники О. Саржэ и Ш. Ноден обнаружили, что все гибриды первого поколения похожи друг на друга. Скрещивая растения разных сортов с различающимися признаками, они наблюдали, что в первом гибридном поколении часто у всех потомков проявляются признаки (обратите внимание речь идет о ПРИЗНАКАХ – С.М.) только одного из родителей. Это наблюдение впоследствии стали называть правилом единообразия гибридов первого поколения. При этом иногда часть признаков гибриды получают от одного сорта, а часть - от другого. Явление, когда все гибридные особи первого поколения похожи друг на друга (единообразие гибридов) и по данному признаку все они идентичны одному из родителей (его признак доминирует) было названо доминированием. Эти признаки,

которые как бы "побеждают" признаки другого родителя, они назвали доминантными (от лат. доминантис - господствующий). Часть доминантных признаков гибридные потомки получали от отца, а часть - от матери.

О. Саржэ и Ш. Ноден также показали, что рецессивные (не проявляющиеся у гибридов первого поколения) признаки не исчезают; при скрещивании гибридов между собой во втором поколении часть гибридов имеет рецессивные признаки («возврат к родительским формам»). Было также показано, что среди гибридов второго поколения с доминантным признаком встречаются разные — дающие и не дающие расщепление при самоопылении. Данное наблюдение впоследствии было подтверждено также другими учеными. Однако никто из этих исследователей не смог дать своим наблюдениям теоретическое обоснование (160).

В 1861 году Парижская Академия наук объявила специальный конкурс на тему: "Изучать растительные гибриды с точки зрения их плодовитости, постоянства или непостоянства их признаков". В задачу конкурса входило "проделать ряд точных исследований" и, в числе прочих, ответить на вопрос: "Сохраняют ли гибриды, размножающиеся самооплодотворением в течение ряда поколений, признаки неизменными... или же, наоборот, они всегда возвращаются к формам их предков". Конкурсы Парижской Академии наук вызвали интерес не только в научном мире. Как раз годом раньше, в 1860 году, Луи Пастер победил Пуше в знаменитом споре о самозарождении. Влияние победы Пастера на мировоззрение современников было огромным.

Победитель конкурса 1861 года Шарль Нодэн (1815-1899) представил мемуар в 200 страниц под названием "Новые исследования над гибриднойностью у растений". На вопросы, заданные конкурсной комиссией, в работе Ш.Нодэна содержались довольно определенные ответы, а именно:

- 1) в первом поколении гибридов наблюдается сходство всех потомков и их единообразие;
 - 2) начиная со второго и последующих поколений, происходит "разложение гибридных форм" на исходные родительские типы;
 - 3) возврат к родительским формам и появление новых комбинаций связано с разъединением сущностей (наследственных задатков).
- Каждый, кто знаком с основами генетики, сразу узнает, что выводы Нодэна в принципе соответствуют закономерностям наследования признаков, установленным в работе Менделя. Исследование Нодэна,

удостоенное премии, сразу же стало хорошо известно. С Нодэном переписывался и его цитировал Дарвин (160).

Почему же основателем генетики считают Менделя, а не Нодэна? Ведь работа Ш.Нодэна более солидна, чем работа Менделя, в ней сообщаются данные по многим видам растений, а у Менделя в основном взят один вид - горох. Более того, Шарль Нодэн установил много интересных и важных фактов и ряд закономерностей раньше Менделя.

Я даю такой ответ – это связано с тем, что Мендель открыл в формальной генетике некий закон типа "флогистона", мирового эфира" или "теплорода". Этот закон оказался, по сути, неверным, но очень удобным для понимания и был после переоткрытия с восторгом воспринят уже готовым к тому времени сообществом биологов в качестве универсального закона расщепления признаков. Большая объективность и следование научной правде у Нодэна приводило в тому, что ученые оказывались как бы в ловушке, в которую они попали сейчас. Никаких математических закономерностей расщепления внешних признаков не должно было быть в принципе из-за того, что любой путь от последовательности нуклеотидов до признака опосредуется таким большим количеством вероятностных событий, что математическая закономерность исчезает и остается ряд неравенств, а ещё точнее неких вербальных закономерностей, сопровождаемых таким количеством оговорок, что математике там оказывалось делать нечего, а биологи хотели математики и они ее получили в виде чрезвычайно редких "законов Менделя". Разнообразие взятых в опыты форм как бы размазывало законы передачи информации от записанной в наследственном коде до их проявления в фенотипе, уменьшало их обязательность, что и есть на самом деле в природе. Создавалось впечатление, писал Нодэн, что "законы, управляющие гибриднойностью у растений, варьируют от вида к виду, и нельзя делать заключение от одного гибрида по отношению к другому". На этом настаивал и физиолог растений Тимирязев

Смысл фактов оставались неясными или размытыми. Ученые же хотели простоты. Поэтому все, что не соответствовало этому "закону" объявлялось ложным. Единственное, что действительно открыл Мендель – это его неявное утверждение, что каждый признак контролируется парой задатков или генов (как стали их потом называть), которые никуда не исчезают, а лишь рассоединяются при образовании половых клеток и затем свободно

комбинируются у гибридов и их потомков. Потом парность задатков - парность хромосом - двойная спираль ДНК - все объявили логическим следствием идей Менделя.

Потом 35 лет никто не мог получить подтверждение того же на другом объекте. Это говорит о том, что это 3 к 1 очень редкое сочетание и расщепление. Открытие не было востребованным, так как оно было не верным. Менделя. Но когда три ботаника переоткрыли законы, то есть, уже 4 человека на десятке объектов их подтвердили, то люди стали думать, что они ошибались, делая эксперименты и ничего не получая. Как если бы его описал выдающийся ряд ученых.

Самое интересное, что тогдашние ученые интуитивно чувствовали, что Мендель не прав. По крайней мере, они видели, что закон Менделя не может быть всеобщим. Об этом говорит такой факт. Труды общества естествоиспытателей в Брно, где работал Мендель, были разосланы в 120 научных библиотек мира, и он дополнительно разослал 40 оттисков, его статья имела лишь один отклик. Мендель получил ответ от известного мюнхенского ботаника, профессора Карла Нэгели, который сам занимался гибридизацией, выдвинул умозрительную теорию наследственности и ввел термин модификация. Нэгели благосклонно оценил большой объем работ Менделя, но резонно посоветовал ему проверить опыты на других видах, ибо, возможно, что "результаты наследования получатся существенно иные". В ответном письме Мендель признался: "Полученный результат нелегко согласовать с нынешним состоянием науки, и в этих условиях опубликование одного изолированного эксперимента вдвойне рискованно как для экспериментатора, так и для вопроса им защищаемого. Для меня не явилось неожиданностью, что Ваше высокородие будет говорить о моих опытах с недоверчивостью: в подобных случаях я бы поступил так же".

8.7. РЕЗУЛЬТАТЫ, КОТОРЫЕ ПРОТИВОРЕЧИЛИ ВЫВОДАМ МЕНДЕЛЯ

Не удивительно, что современники не поняли Менделя и не оценили его труд. Слишком уж простой, бесхитростной представилась им схема, в которую без труда и скрипа укладывались сложные явления, составляющие в представлении человечества основание незыблемой пирамиды эволюции. Ну не находили они других подобных расщеплений признаков и все тут. К тому же, в концепции Менделя были и уязвимые места. Так, по крайней мере,

представлялось это его оппонентам. И самому исследователю тоже, поскольку он не мог развеять их сомнений. Одной из «виновниц» его неудач была ястребинка (98).

Ботаник К. фон Негели, профессор Мюнхенского университета, прочитав работу Менделя, предложил автору проверить обнаруженные им законы на ястребинке. Это маленькое растение было излюбленным объектом Негели. И Мендель согласился. Он потратил много сил на новые опыты. Попытки Менделя приложить найденные закономерности к скрещиванию многочисленных разновидностей и видов ястребинки не оправдали надежд и потерпели полное фиаско. Насколько счастлив был выбор первого объекта (гороха), настолько же неудачен второй.

Ястребинка — чрезвычайно неудобное для искусственного скрещивания растение, так как оно очень мелкое. Приходилось напрягать зрение, а оно все больше и больше ухудшалось. Потомство, полученное от скрещивания ястребинки, не подчинялось закону, как он считал, правильному для всех. Лишь спустя годы после того, как биологи установили факт иного, не полового размножения ястребинки (98).

Только много позднее, уже в XX веке, стало понятно, что своеобразные распределения наследования признаков у ястребинки являются исключением, лишь подтверждающим правило. Во времена Менделя никто не мог подозревать, что предпринятые им скрещивания разновидностей ястребинки фактически не происходили, так как это растение размножается без опыления и оплодотворения, девственным путем, посредством так называемой «апогамии».

В 1889 г. Бовери (цит. по 42) показал, что у морских ежей при оплодотворении яйцеклеток, лишенных ядра, полноценными сперматозоидами образуются вполне жизнеспособные зиготы, которые повторяли признаки отца, а не матери. Это опыт аналог клонирования Долли. При этом огромная цитоплазма яйцеклетки получала ядро отца, но не цитоплазму.

Директор Биостанции в Вудс-Холе Уитмен многие годы посвятил изучению гибридов между разными видами горлиц и голубей. Но получаемые расщепления никак не укладывались в менделевские рамки. Получалась, мягко выражаясь, мешанина. Странные признаки не давали красивое соотношение 3:1.

Корренс (1908) и Бауэр (1909) (цит. по 42) описали странные результаты расщеплений, которые проявлялись после скрещивания. Уже потом они были объяснены на основе гипотезы внеядерного наследования. Но во времена Лысенко о таком феномене никто не знал. Никто не знал не только, что ДНК есть в митохондриях и пластидах, но никто точно не знал, что именно в ДНК записан наследственный код.

Несоответствие законам Менделя обнаружил Корренс уже в 1909 г. У пестролистной ночной красавицы, если мать пестролистная, а отец зеленый, то все потомство в первом поколении пестролистное. Напротив, если отец пестролистный, а мать зеленая, то в первом поколении все потомство зеленое. У Менделя признаки первого поколения были всегда одинаковы независимо от того, кто был матерью, а кто отцом. Если первое потомство опылять зеленой формой, то снова все потомство пестролистное. Если потомство снова опылить зеленым отцом, все равно будет пестролистное. И наоборот, если после получения первого зеленого поколения его опылить снова пестролистным отцом, то будет зеленые листья и то же будет, если повторить опыление со вторым и третьим поколением. Данные эксперименты удалось объяснить только после открытия ДНК в пластидах и независимости их распределения при делении клетки от ядра (цит. по 42).

В конце 30-х годов С.М. Гершенсон установил мутагенный эффект ДНК и вирусов (43).

В конце 1940-х годов Б. Эфрусси открыл внеядерное наследование у дрожжей, видимо, связанное с митохондриями. Но в те времена в доэлектронномикроскопическую эру митохондрии считались обычными органеллами клетки и точно не было известно об их ДНК и их симбиотическом происхождении (42).

В 1965 г. Б. Коксом были найдены цитоплазматические наследственные детерминанты в дрожжах. Оказалось, что они белковой природы. Они наследуются независимо от ядра (42).

Итак, в 1948 г. имелось огромное количество фактов, которые противоречили так называемым законам Менделя. И только работы самого Менделя указывали, на расщепление 3 к 1.

8.8. ПОЧЕМУ ЗАПАДНЫЕ ГЕНЕТИКИ НЕ ПОДДЕРЖАЛИ ЛЫСЕНКО В 1951 Г.?

Ещё при жизни Сталина, в то время, когда Лысенко был в зените славы, на Западе тихо и незаметно была опубликована работа, которая выбивала клин из основания формальной генетики. Речь идет о статье Мак-Клинток.

Мак-Клинток открыла совсем не обратный перенос информации на ДНК. Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена Мак-Клинток 10 октября 1983 года с формулировкой «За открытие мобильных генетических элементов. В начале 1948 года она сделала интересное открытие — оказалось, что некоторые участки хромосом, которые назывались диссоциатором и активатором, способны менять своё положение на хромосоме. После перемещения участков происходило изменение окраски зёрен кукурузы относительно образцов из поколений от контрольного скрещивания. В 1948-50 гг. Мак-Клинток считала, что мобильные элементы влияют на гены, селективно ингибируя и регулируя их активность. Она предположила, что генная регуляция может объяснить, почему в сложных многоклеточных организмах образуются различные клетки и ткани, несмотря на то, что все клетки обладают идентичным геномом.

Открытие Мак-Клинток поставило под сомнение представление о геноме как о статичном наборе правил, передающихся из поколения в поколение. Летом 1951 года Мак-Клинток доложила об исследовании изменчивости генов на ежегодном симпозиуме в Колд Спринг Харбор. Её работа была встречена «каменным молчанием». И это было в годы, когда с той же идеей выступал Лысенко. Просто в США победили формальные генетики. В 1970-х годах Ac and Ds были клонированы, и было показано, что они относятся к транспозонам 2 типа. Ac синтезирует фермент транспозазу, необходимый для перемещения контролируемых элементов. Ds имеет мутацию в гене транспозазы, которая не позволяет ему перемещаться без стороннего источника транспозазы. Таким образом, Ds не может перемещаться в отсутствие Ac. Последующие исследования показали, что транспозоны обычно не перемещаются до тех пор, пока клетка не попадёт под воздействие радиации или не претерпит цикл «breakage-fusion-bridge», таким образом, активация контролируемых элементов служит причиной генетической изменчивости.

Из результатов Мак-Клинтон следовало, что мутации могут возникать с большой частотой, упорядоченно и что активность генов находится под контролем регуляторных элементов. Согласно же классической теории Моргана, гены должны иметь жесткую "прописку", и существование целого класса мобильных элементов, открытых в работе Мак-Клинтон, нарушало все каноны формальной генетики. Из работы МакКлинтон следовало, что мутации могут возникать с большой частотой, упорядоченно и что активность генов находится под контролем регуляторных элементов. Согласно классической теории Моргана, гены должны иметь жесткую "прописку", и существование целого класса мобильных элементов нарушало все каноны.

В отличие от Лысенко в случае Мак-Клинтон внешне все выглядело пристойно. В 1965 году она получила Кимберовскую премию, которую присуждает американская академия за выдающийся вклад в область генетики и эволюции (среди награжденных Т.Морган, Ф.Добжанский, Н.В.Тимофеев-Ресовский и др.). Однако идеи Мак-Клинтон оставались на периферии науки. Любопытна аргументация, к которой прибегали иногда генетики. Так, известный английский генетик Г.Понтекорво, упоминая в своем учебнике об исследованиях Мак-Клинтон, пишет, что они очень интересны, но, возможно, касаются только кукурузы и только некоторых необычных линий кукурузы, как ему в личном разговоре сказал специалист по кукурузе генетик Мангельсдорф. Оттеснение на периферию - род интеллектуального иммунитета, естественной защиты научного сообщества от непривычного и нового.

Когда Мак-Клинтон опубликовала в 1951 году итоги своих 6-летних работ по подвижным генам, она уже была признанным авторитетом в цитологии и генетике. Ее работа 1931 года по цитологическому доказательству перекреста хромосом была признана классической и цитируется и ныне во всех учебниках. По оценкам цитологов, из 17 крупных открытий в цитогенетике кукурузы, пришедшихся на период 1929-35 гг., 10 - были сделаны Мак-Клинтон.

В 1939 году Б. Мак-Клинтон была избрана вице-президентом Американского генетического общества. Весной 1944 года она стала членом Американской Академии наук - самой престижной научной организации США. Это был третий случай в истории американской академии, когда избиралась женщина.

И все же, несмотря на то, что авторитет Мак-Клинтон, в отличие от Менделя, был общепризнан, сделанное ею уже в ранге американского академика открытие оставалось непонятым, или в лучшем случае на периферии науки еще 25 лет!

Можно указать на серию причин такого непонимания.

1. Сложность понимания цитогенетики, требующей долгой тренировки, пространственного воображения (как чтение рентгеновских снимков требует специальной подготовки врача-рентгенолога).
2. Выводы Б.Мак-Клинтон противоречили ряду основных положений хромосомной теории наследственности, таких, как стабильность положения гена на хромосоме, случайность мутаций, их низкая частота.
3. После открытия двойной спирали ДНК и концепции "главной молекулы" произошел резкий сдвиг интересов в сторону молекулярной генетики, и факторы, молекулярная природа которых оставалась неизвестной, не вызывали особого интереса.
4. Особенность исследовательского подхода Мак-Клинтон, ее устремленность к целому, "чувство организма", как определяла сама Мак-Клинтон свой подход, и как названа научно-биографическая книга о ней, написанная историком науки Эвелин Келлер.

Лысенко не был одиноким. Его сторонники обнаруживались и на Западе. Например, точка зрения Уведдингтона (Waddington) была сходна с такой Лысенко. Он, как и Лысенко, критиковал механистический подход к наследственности. Он был постоянным критиком того, что он называл генетической теорией генов. Как видим, уже тогда многие видели неадекватность формальной генетики и то же самое говорил Лысенко. Но там генетики не предприняли административных шагов по выкорчевыванию его взглядов, как это было сделано генетиками в послевоенном СССР против Лысенко.

Уведдингтон в 30–50–х годах пытался связать эмбриологию и генетику. В 1954 г. Он писал, что различные клетки тела, содержащие те же самые гены, дифференцируются в совершенно различные ткани (182. С. 77). Но влияние Уведдингтона среди западных генетиков, особенно американских, было небольшим. Тем не менее, его сейчас признали на Западе. Очередь за российскими генетиками признать Лысенко.

Оказывается, законы Менделя могут выполняться и для надгенетического наследования. Одним из признаков, отличающих сорта растений друг от друга является задержка цветения. Было обнаружено, что данный признак вызывается некоей мутацией, которая была названа неким фактором ФВА (FWA). Данная мутация считалась доминирующей мутацией (186). При использовании скрещивания по Менделю данная мутация вела себя как один из наиболее типичных представителей закона Менделя. Во втором поколении всегда было расщепление 3 к 1. Было показано, что мутации подвергся единственный ген, кодирующий некий белок, регулирующий транскрипцию (186). Однако при определении последовательности нуклеотидов мутантного гена обнаружить не удалось. Мутация была связана с метилированием ДНК во всех тканях, что вело к ошибкам в синтезе белков и задержкам в цветении (222).

8.9. ЧТО ЖЕ ОТРИЦАЛ ЛЫСЕНКО?

Лысенко же отрицал не генетику, а формальную генетику и законы Менделя, расщепление по Менделю 3 к 1 и был прав. Как я показал выше, они являются очень и очень частным случаем. Мендель оказался не прав. Как видим, Лысенко чувствовал, что на самом деле в моделях морганистов смешены понятия ген и признак и что почти нет признаков, которые бы соответствовали одному гену.

Последователи Менделя попытались судить о расщеплении 3 к одному как закону для большинства признаков. Законы Менделя в большинстве случаев не выполняются, так как наследование одного даже самого простого внешнего признака определяется сложнейшим взаимодействием не просто нескольких генов, а всего генотипа. Генетика прокариотов вообще не знает расщепления признаков. Лысенко был прав, когда подвергал сомнению закон расщепление признаков не, не генов. Он не верил в менделевскую гипотезу формальной генетики, но, подчеркну снова, не отрицал саму генетику.

Сам Трофим Денисович Лысенко так никогда и не поверил, что признаки расщепляются согласно законам Менделя. Он писал в отчете о своей научной работе за 1974 год: «Никакого шифра или кода, записей информации и т.п. в ДНК также нет. ... О какой матрице для копирования наследственного вещества можно говорить, зная детально наши экспериментальные данные по

получению озимых из яровых?» (107). Обратите внимание, что даже в 1974 году он продолжал верить в результаты своих экспериментов, что начисто исключает версию о сознательном подлоге в его результатах. Ученые могут верить в бога и их никто не осуждает. Лысенко мог не верить в законы Менделя и его тоже никто не должен осуждать. Самое интересное, что в 1930 и 1940-х годах Лысенко поддерживали некоторые западные генетики, такие как Дж. Нидман, Дж. Бернал и Дж. Халдане (цит. по 213, 214). А ещё в 1938 году немецко-американский генетик Гольдшмидт проповедовал теорию "зародышевой плазмы," в которой индивидуальным генам нет места (158).

Как пишут в Интернете (84), задолго до появления в 60-х годах самого слова 'морфогенез', Т.Д. Лысенко получил основополагающие результаты теории морфогенеза, т.е. процесса формирования формы, роста клеток. Он включил в само определение генетики понятия роста и развития (т.е. промежуточных звеньев между начальным геном и конечным признаком). Лысенко настаивал на рассмотрении этих процессов в контексте понятия 'наследственность'.

Как я показал выше, нет никакого соответствия ген-признак. Наследование признаков определяется не отдельными генами, а взаимодействием целостного набора генов. Всем организмом. Как это понимал акад. Лысенко. Один и тот же признак может быть изменен мутациями в самых разных генах, но, как правило, обслуживающих одну клеточную и тканевую функцию. Фенотип признака всегда обеспечивается не одним геном, а комбинацией генов, вовлеченных с его посттрансляционную модификацию в том числе. Признак есть свойство человеческого ума классифицировать объекты внешнего мира. До человека признаки также наследовались, хотя и не были классифицированы человеком. Связь ген – признак возникает только при нарушении функции белка, кодируемого данным геном.

Современные молекулярная и клеточная биология установили следующие факты.

1. Нет ни одного признака, который бы кодировался только одним геном.

2. В геноме человека нет генов, на основе информации которых можно было бы получать зрелую мРНК без помощи других генов и белков.

3. Информация, находящаяся в гене (условное понятие) реализуется с использованием всей программы развития. В геноме человека нет ни одного белка, который бы принял окончательное, функционально-способное состояние без помощи других генов и белков, без тщательно регулируемой упаковки и посттрансляционной химической модификации.

4. В геноме человека нет белков, которые будучи зрелыми, могли бы выполнять специфические функции без помощи других белков, а то и генома в целом. Нет ни одного белка, который бы в функциональном состоянии зависел бы только от информации, заключенной в его гене.

5. Нет ни одной биохимической реакции, которая обеспечивается информацией, находящейся только в одном гене. Белки выполняют свои функции практически исключительно через взаимодействие с другими белками.

6. В геноме человека нет ни одного белка, который бы либо не был бы дублирован сам по себе, либо функция которого не была бы дублирована другими белками, действующими функционально параллельно.

Геном работает нормально только в очень узком диапазоне условий. Чтобы связь проявлялась, требуется множество буферных систем, корректирующих ошибки собственных белков и влияние внешней среды. Поэтому прямая связь ген-признак очень редка. Поэтому нет и не может быть прямой связки ген-признак.

Итак, Лысенко отвергал всеобъемлющее значение генетического кода и был прав, когда критиковал идею ген-признак. Почему Лысенко был прав? Потому, что такая простая передача ген-признак слишком проста для такой сложнейшей системы, как клетка и особенно организм. Даже Терентий Мальцев догадался, что такая схема не правомочна для формальной генетики. Такие прямые зависимости, не зависящие от окружающей среды, не могут быть верными и всеобъемлющими – как правило, они чрезвычайно редки.

Наследование имеет вероятностный характер (см. статистику Менделя и Ермолаевой) на всех этапах считывания и переработки генетической информации. И очень редко считывание достигает точности 99,9%, как при открытии Менделем своих законов. Да и то такой результат достигается только в очень узком диапазоне условий окружающей среды.

Итак, гипотеза о прямых связках ген–признак есть типичная оказавшаяся неверной научная модель, как теплород или флогистон. Она была полезна, но она не была стопроцентной, и критиковать Лысенко, который придерживался другой гипотезы, было неправильно, а, тем более, начинать административные атаки. По-сути, морганисты подменили понятие «признак» на понятие «ген». То есть, при наследовании идет расщепление признаков, а не генов, блоков генов, а не единичных последовательностей нуклеотидов...

ГЛАВА 9. ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИКИ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК, МИКРООРГАНИЗМОВ И ВИРУСОВ

"Вас хоть на попа поставь, хоть в другую позицию – все равно толку нет!" (В.С. Черномырдин)

В данной главе я опишу особенности строения и организации наследования в растительных клетках, бактериях и вирусах, я покажу, как можно объяснить выдающиеся результаты Лысенко по химическому мутагенезу с точки зрения молекулярной биологии.

До сих пор многие генетики не знают, как объяснить эксперименты Мичурина и Лысенко с растениями, в частности с вегетативной гибридизации, то есть пересадке привоя на подвой. Поэтому здесь я расскажу об особенностях растительных клеток, бактерий и вирусов, которые помогут понять, почему эксперименты Лысенко оказались верными.

"Классическая" или формальная генетика утверждала, что гены сосредоточены ТОЛЬКО в хромосомах, а потому передавать наследственные признаки при вегетативной гибридизации растений можно, ЛИШЬ передавая хромосомы. Лысенко и мичуринцы, исходя из своей концепции наследственности, утверждали (и показывали это экспериментально), что передавать и создавать наследственные признаки можно и без передачи хромосом.

Однако наука установила, что имеется существенное различие в механизмах передачи наследственной информации между растениями и животными. Механизм реализации и хранения наследственной информации в растениях имеет свои особенности. Например, растения легче переносят изменения числа хромосом (166). В растениях, в отличие от животных, одна единственная соматическая (не половая) клетка может дать начало целому растению. Это означает, что в растениях нет необратимой инактивации генов.

Вне-генетические системы наследования особенно хорошо развиты у растений. В растениях хорошо развит механизм горизонтального переноса генетической информации от растения-хозяина к побегу и наоборот развит очень и очень хорошо. В растениях до 30% генов, которые работают в режиме копирования информации, метилированы (166).

Функция генома в растениях особенно сильно зависит от таких эпигенетических изменений хроматина, как метилирование ДНК и посттрансляционная модификация гистонов. В этом процессе существенную роль играют малые молекулы РНК, регулирующие распределение данных изменений хроматина. Хотя данные изменения не затрагивают саму последовательность нуклеотидов в ДНК, они передаются по наследству, часто в течение нескольких поколений (166).

Яровизация прорастающих семян арабидопсиса (лабораторное растение) или обработка их 5-азациитидином приводит к более раннему цветению растений, сохраняющемуся у вегетативного потомства; показано, что это обусловлено уменьшением уровня метилирования ДНК, предположительно, в промоторном (начальном) участке гена, иницирующего цветение. Как правило, измененный уровень метилирования сохраняется лишь при митотическом делении. Но эпигенетические изменения могут стойко передаваться и при половом размножении.

Известная со времен К.Линнея встречающаяся в природе форма *Linaria vulgaris* с радиальной симметрией цветка (основная форма с билатеральной симметрией) вызвана высоким уровнем метилирования в одном из ответственных за развитие цветка генов - особенность, стойко воспроизводимая в семенном потомстве; при этом иногда мутант фенотипически возвращается к основному типу

в результате деметилирования этого гена и восстановления его способности служить копией для синтеза белка. Другой пример стойкого эпигенетического изменения: изменение уровня метилирования участка ДНК вблизи гена «агути» вызывает наследуемые различия окраса среди генетически идентичных мышей.

9.1. ВЕГЕТАТИВНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ РАСТЕНИЙ

Многие эмпирические феномены, описанные Лысенко, долгое время не могли быть объяснены генетикой. Сам Мичурин (79) открытым текстом называл некоторые (не все) свои гибриды вегетативными гибридами: «..Несмотря на все отрицательные мнения иностранных исследователей, не признающих влияния подвоя, я, на основании своих многолетних работ, буду категорически утверждать, что это влияние существует и при выводке новых сортов плодовых растений, с ним неизбежно приходится садоводу серьезно считаться...».

Самое интересное, что даже сейчас многие практические приемы, которые использовал Мичурин, не имеют удовлетворительного теоретического объяснения. Только самые последние наблюдения показали, что он прав. Итак, можно ли, а если можно, то как объяснить опыты Мичурина с современной точки зрения?

Чтобы понять суть открытий Мичурина и Лысенко в области агробиологии, мне пришлось поднять литературу по физиологии растений. И оказалось, что мои знания, полученные во время обучения в мединституте, были довольно ограниченными. Например, не знал я, что с информационной РНК можно в помощью специальных белковых механизмов перенести информацию на ДНК, расположенную в ядре, что в растениях возможен прямой перенос наследственной информации из клеток растения, куда подсажен черенок в клетки подсаженного черенка.

Выше я указывал, что имеется существенное различие в механизмах передачи наследственной информации между растениями и животными. Итак, в растениях передача наследственной информации идет по внутриклеточным путям синцития растений (или, как говорят, по флоэме). Следовательно, при вегетативной гибридизации должен существовать механизм горизонтального переноса генетической информации от

растения–хозяина к побегу и наоборот. А главным становится вопрос, а образуется ли синцитий между привоем и подвоем.

Так что же происходит при вегетативной гибридизации? При пересадке привоя черенок другого растения–гостя внедряется в разрез на коре подвоя или растения хозяина. При разрезе или повреждении коры дерева или, в случае травянистого растения, наружной часто стебля под ней немедленно начинается активное деление и размножение окружающих клеток, которые формируют под корой скопление. В этом скоплении вновь образованные клетки устанавливают между собой цитоплазматические мостики, трубочки, или плазмодесмы. Одновременно делятся и клетки в месте отреза привоя на границе между омертвевшей древесиной и корой. Делящиеся клетки хозяина и гостя устанавливают контакты между собой и формируется общая клеточная система, включающая клетки двух разных растений. По этой системе как по трубочкам между закрытыми бачками (см. выше) идет передвижение информационной мРНК, а затем обратная трансляция информации на ДНК привоя и в меньшей степени на ДНК хозяина. Все это доказано экспериментально.

9.2. МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ В РАСТЕНИЯХ

Сейчас точно установлено, что генетическая информация из одной клетки растения передается в другие. Прививочный (вегетативный) гибрид – это растение, полученное в результате прививки (трансплантации) чужеродной соматической ткани (привой) на материнское растение (подвой); примером стабильного межродового (*Sorbus* и *Aronia*) Примером может служить красно-черная рябина (10).

Если генетические системы привоя и подвоя совсем несовместимы, то привой гибнет или же гибнут оба, так как генетическая информация от привоя отравляет клетки хозяина. Вегетативные гибриды на уровне знаний 1948 года с точки зрения школы Лысенко подробно описал И.Е.Глущенко (24). Первыми же доказали перенос наследственной информации между привоем и подвоем Т. Лысенко вместе со своей ученицей М. В. Алексеевой.

В 1933 г. М. В. Алексеева привила на пасленовые (табак, дурман) черенки помидора (тело помидора). Было обнаружено, что листья томата, привитого на табак, содержат никотин, а в плодах томата,

привитого на дурман (датура страмониум) появился атропин. Наиболее существенным доказательством открытия было изменение формы плода от прививки на дикорастущей солянум дулькамара. Следовательно, в привитое растение (привой) переносится наследственная информация. Причем данная информация потом обнаруживается в семенах привоя (более подробно см. раздел 14.7).

Экспериментальные наблюдения, свидетельствующие о переносе генетической информации от хозяина к привою, однозначно указывают на то, что при вегетативной гибридизации существует механизм горизонтального переноса наследственной информации от левкоя (подвоя) к побегу (привою) и наоборот. Как это происходит?

Протопласты формируются после деполимеризации полимеров, образующих клеточную стенку растений. Протопласты способны сливаться друг с другом. Клетки, полученные после такого слияния, называются гетерокарионы. Сливаться могут как протопласты одного вида растений, так и протопласты разных видов растений. В растениях одна единственная зрелая клетка может дать начало целому растению.

После Лысенко соматическая гибридизация или спонтанного явление слияния неполовых (соматических) клеток *in vitro* (вне организма или точнее в культуре ткани) была переоткрыта руководителем лаборатории тканевых культур и вирусов Жорж Барский (Georges Barski) во Франции в 1960 году. Соматические гибриды клеток растений, полученные по методике Барского, можно выращивать в виде культуры тканей, и получать целое растение "на грядке" (52).

Приведу небольшую цитату. "В 1960 г. ... биолог Дж. Барский, культивируя в одном сосуде сразу две различные линии клеток, обнаружил, что у некоторых клеток хромосом было больше, чем полагалось. Барский предположил, что это было результатом случайного объединения клеток. Сначала сообщение о слиянии соматических (то есть не половых) клеток было встречено с недоверием, но последующие работы подтвердили факт спонтанной гибридизации клеток. Правда, гибридные клетки возникали очень редко, один раз на десять - сто тысяч случаев. Поэтому надо было как-то подстегнуть процесс слияния... Задачу решили с помощью вируса Сендай, который после встраивания в оболочки клеток

примерно в сто раз увеличивает возможность слияния клеток, изменяя их наружную оболочку. Недавно появился еще один способ добиться той же цели. Клетки обрабатывают синтетическими полимерами, например полиэтиленгликолем, которые тоже меняют свойства липидов клеточной мембраны и облегчают слияние" (52).

Из гетерокарионов, образованных после слияния протопластов разных видов растений, может развиваться целое растение – соматический гибрид этих двух видов, но только в том случае, если удастся решить проблему несоответствия числа хромосом или же, если происходит полиплоидизация с последующим перераспределением генов с использованием мобильных генетических элементов. В большинстве случаев, однако, созданию генетически стабильного гибрида препятствует некие факторы, связанные с несовместимостью кариотипов.

Итак, существует механизм, который мог бы вести к образованию плазмодесм между подвоем и привоем. Поскольку подвой нормально развивается после пересадки, то логично думать, что он связан с водопроводящей системой хозяина и с системой транспортирующей питательные вещества из листьев. Из сельскохозяйственной практики известны случаи, когда после пересадки привоя, все ветки подвоя (то есть хозяина) отрезались и получалось растение, состоящее из корня и ствола хозяина и веток и листьев привоя.

В литературе известны растения паразиты, которые сами могут внедряться в организм другого растения и при этом не подвергаться генетическому воздействию со стороны генома хозяина. У них выросты клеток, контактирующих с клетками хозяина глубоко внедряются в цитоплазмы соседствующих клеток хозяина. Такие обширные мембранные контакты в какой-то мере заменяют функцию плазмодесм и одновременно препятствуют перемещению генетического материала из клеток хозяина в клетки паразита и наоборот. Большинство же растений такими механизмами не обладает. Следовательно, должно быть формирование плазмодесм между клетками хозяина и привоя. А раз плазмодесмы формируются, то перенос генетической информации становится реальностью. Если информационная РНК может передвигаться между клетками хозяина и по привою, раскрывает механизм, за счет которого эта наследственная информация может потом включаться в ДНК привоя.

Известен ряд фактов, подтверждающих мое заключение. Оказалось, что индивидуальные органы и ткани растения не обязаны быть фенотипически или даже генетически идентичными. Геномы их клеток могут разойтись в результате соматических мутаций, соматических рекомбинаций (результаты относительно общего митотического кроссинговера) или в результате наследственных (но часто обратимых) изменений (в основном - метиляций) генома (205). С точки зрения общей биологии более важен факт того, что наследственные различия в фенотипе существуют между клетками различных частей одного растения.

Недавние эксперименты с привоями показали, что эндогенная (от хозяина, подвоя) информационная РНК (переносчик информации от ДНК к месту синтеза белка) перемещается по трубочкам, соединяющим клетки между собой, к клеткам привоя (194). Перезапись информации с РНК на ДНК хозяина происходит с помощью особых ретровирусов (см. разделы 9.5, 9.6) и белковых частиц-ретротранспозом, тем самым информация оказывается интегрированной в геном привоя (189). Если говорить по-научному, то она входит и передвигается от одной клетки к другой по цитоплазматическим мостикам, соединяющим все растительные клетки в данном организме, в том числе клетки привоя и подвоя.

Существует также механизм горизонтального переноса генетической информации от левкоя (подвоя) к побегу и наоборот – от привоя к подвою. Недавно эксперименты с привоями подтвердили, что эндогенная (от хозяина) мРНК входит и передвигается по системам перемещения растворов в привоях (194).

После открытия того факта, что информационная РНК может передвигаться между клетками хозяина и по привою раскрывают механизм за счет которого эта наследственная информация может потом включаться в ДНК привоя с помощью ретровирусов и ретротранспозом и поэтому оказывается интегрирована в геном привоя (189).

Недавние эксперименты с трансгенными (которым пересажены чужие ДНК) растениями показывают, что регуляция генной экспрессии взаимосвязана со всеми частями растения. Так, перепроизводство трансгенного продукта в одной части растения часто влечет инактивацию гена во всех тканях трансгенного растения (180, 187). В последние годы несколько независимых

групп исследователей доказали, что вызываемые в привоях вариации фенотипа стабильны и даже могут наследоваться (168–170).

Предвосхищая открытия клеточных биологов, Лысенко считал, что из подвоя в привой переходят не хромосомы, а как он называл, ассимилянты. Сейчас доказано, что если в какой-то клетке растения обнаруживается избыток какого-либо белка, то информация об этом быстро становится доступной для других клеток (они, ведь образуют синцитий, будучи связаны межклеточными мостиками, по которым информация и передается) и они снижают синтез данного белка. Это было установлено с использованием метода пересадки генов от одного растения к другому (180, 187). Синтезированная в одной клетке мРНК может двигаться в пределах всего синцития растений (144). В последние годы несколько независимых групп исследователей доказали, подтвердив результаты Лысенко и Алексеевой, что вызываемые в привоях вариации фенотипа стабильны и даже могут наследоваться (152, 168–170, 227).

У растений общее содержание ДНК остается неизменным, в то время как последовательность нуклеотидов меняется в разных клетках по-разному. С точки зрения общей биологии более важен факт того, что наследственные различия в фенотипе существуют между клетками различных частей одного растения. Оказалось, что индивидуальные органы и ткани растения не обязаны быть фенотипически (то есть отличиями внешних признаков) или даже генетически (на основе записанной наследственной информации) идентичными. Геномы их клеток могут разойтись в результате соматических мутаций, соматических рекомбинаций (результаты относительно общего митотического кроссинговера) или в результате наследственных (но часто обратимых) изменений (в основном – метиляций, то есть присоединения метильной группы к ДНК) генома (205).

Итак, механизм передачи наследственных свойств от подвоя к привою лежит в рамках современной генетической догмы. Белки и РНК могут легко проходить через плазмодесмы, переходя от подвоя к привою. Таким образом, наследственная информация переносится от РНК подвоя к ДНК привоя или, наоборот, от РНК привоя к ДНК подвоя. Транспортируемые молекулы, синтезируемые в других частях организма, воздействуют на онтогенез и физиологию (и тем самым на фенотип) конкретной ткани, а не всего растения. Поэтому при нормальных условиях различия между частями растения очень

трудно наблюдать. Эта информация потом может быть захвачена и вновь формирующимися половыми клетками и она, конечно, будет расщеплена при половом размножении и надо добиваться получения гомозиготных растений.

Мичурин и Лысенко знали о расщеплении признаков и понимали, что надо добиваться получения гомозиготных растений. При половом размножении свойства сортов теряются. Кроме того, идет медленная деградация записанной наследственной информации. Почему имеется медленная деградация полученной генетической информации, не ясно.

Итак, современная молекулярная биология легко объясняет результаты вегетативной гибридизации, которые долгое время оставались водоразделом для признания некоторых научных результатов Лысенко. Если использовать научный язык, то Мичурин и Лысенко впервые применили на практике направленный мутагенез с помощью исследования информационной РНК растения-хозяина для изменения наследственности в геноме растения привоя, гостя.

Современная наука подтвердила, что Мичурин, а вслед за ним и Лысенко, по сути, научились воздействовать факторами внешней среды на генетическую программу. Современная молекулярная биология легко объясняет результаты вегетативной гибридизации, которые долгое время оставались водоразделом для признания некоторых научных результатов Лысенко. Чтобы заниматься селекцией, то есть по-русски - отбором, нужно иметь из чего отбирать. Нужно генерировать разнообразие. Для этого есть два главных способа: мутагенез и сбор существующего в мире разнообразия. Мичурин и Лысенко впервые применили на практике направленный мутагенез с помощью использования информационной РНК растения-хозяина для изменения наследственности в геноме растения привоя. Именно Лысенко и Мичурин сделали великое открытие о возможности передачи наследственной информации от одной растительной клетки к другой в пределах целостного растения и закрепления ее в половых клетках. Гибридизация привоев оказалась простым, но мощным методом создания новых сортов (193).

9.3. УПРОЩЕННАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕДАЧИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В РАСТЕНИЯХ

Как же реализуется механизм переноса генетической информации от подвоя (растения-хозяина) к привою (пересаженному черенку)? Для объяснения молекулярных механизмов и для того, чтобы лучше понять строение растительных клеток и организацию работы их аппарата наследования я предлагаю следующую сильно упрощенную схему. Представьте себе несколько закрытых бачков, сделанных из теста и заполненных субстанцией, которая похожа на раствор яичного белка, и соединенных между собой тонкими трубочками. Стенка баков есть аналог клеточной мембраны или плазматической мембраны, по-научному. Раствор в баках содержит не только белки, типа раствора яичного белка, но и сахара, ионы, небольшие растворимые молекулы РНК, аминокислоты и некоторые другие вещества. Баки герметически закрыты. Если в один из баков впрыснуть краску, то она быстро диффундирует в другие баки. Баки – это клетки, а трубочки – это плазмодесмы. Внутри баков проложены миниатюрные железные дороги, которые могут перевозить небольшие грузы. В каждом баке имеется небольшая машинка для копирования информации с большого твердого диска-винчестера на бумажные перфоленты. Эти перфоленты могут прицепляться к паровозикам, курсирующим по миниатюрным железным дорогам. Информационная РНК (в нашем случае – бумажные компьютерные перфоленты) может транспортироваться клеткой с помощью микротрубочек и специальных микротрубочковых моторов, которые используют энергию АТФ или других богатых энергией молекул для целенаправленного и активного перемещения по микротрубочкам в определенные места клетки.

Итак, наша копировальная машина открывает винчестер, то есть ДНК и копирует на нем перфоленту, то есть информационную РНК. Эта перфолента прицепляется к паровозикам, то есть микротрубочковым белкам-моторам и паровозики тащат перфоленты по колеям к пересадочным станциям в виде плазмодесм-трубочек.

Около межклеточных трубочек-плазмодесм перфоленты сгружаются и вручную переносятся через трубочку с следующий бак, где они снова грузятся на паровозики и их везут к главной копировальной машине данного бака. Здесь включается считывание и генетическая информация считывается с диска и записывается на винчестер данного бака, то есть на ДНК хромосом. Эта информация из соматических клеток потом может быть захвачена вновь формирующимися половыми клетками и она, конечно, будет

расщеплена. Вот и вся суть открытия Мичурина и Лысенко, объясненная на пальцах с точки зрения современной молекулярной и клеточной биологии.

9.4. ГЕНЕТИКА ПРОКАРИОТОВ И ВИРУСОВ

С другой стороны, законы наследования бактерий, микроскопические грибов, актинофагов, вирусов животных и растений, бактериофагов и др. микроорганизмов существенно отличаются от закономерностей наследования, обнаруженных у животных и растений. Например, у грибов и водорослей, сохранивших половой процесс, главная особенность состоит в том, что продукты мейоза (споры) остаются соединенными в определенном порядке, и после раздельного высева этих спор можно непосредственно изучать генотип каждого продукта мейоза.

До 40-х гг. 20 в. считалось, что, поскольку у микроорганизмов нет ядерного аппарата и мейоза, на них не распространяются Менделя законы и хромосомная теория наследственности. Затем американские генетики О. Т. Эйвери, К. Мак-Леод и М. Маккарти в опытах на пневмококках доказали, что материальным носителем наследственности в бактериях тоже служит ДНК.

В 1946 был открыт половой процесс у бактерий (конъюгация). Оказалось, что бактерии выделяют в окружающую среду фрагменты своей ДНК, могут поглощать такие фрагменты, выделенные другими бактериями (в том числе и относящимися к совершенно другим видам), и «встраивать» эти кусочки чужого генома в свой собственный. Затем был открыт околополовой процесс грибов. И наконец, был обнаружен эффект переноса генетической информации от одной бактериальной клетки к другой при посредстве бактериофага — генетической трансдукция.

У прокариотов есть свои особенности передачи наследственной информации. Обычно ДНК прикреплены к плазматической мембране, а вокруг последней может откладываться белки и полисахаридные цепи и образовывать. Важнейшая, основополагающая особенность эукариотических клеток связана с расположением генетического аппарата в клетке. Генетический аппарат всех эукариот находится в ядре и защищён ядерной оболочкой (по-гречески "эукариот" значит имеющий ядро). ДНК эукариот линейная (у прокариот ДНК кольцевая и находится в особой области клетки — нуклеоиде, который не отделён мембраной от остальной цитоплазмы). Она

связана с белками-гистонами и другими белками хромосом, которых нет у бактерий.

Оказалось, что мутации возникают у бактерий независимо от условий культивирования. Более того, в больших популяциях бактериальных клеток мутации возникают спонтанно. В жизненном цикле эукариот обычно присутствуют две ядерные фазы (гаплофаза, один набор генов, и диплофаза, два набора генов). Первая фаза характеризуется гаплоидным (одинарным) набором хромосом, далее, сливаясь, две гаплоидные клетки (или два ядра) образуют диплоидную клетку (ядро), содержащую двойной (диплоидный) набор хромосом. Иногда при следующем делении, а чаще спустя несколько делений клетка вновь становится гаплоидной. Такой жизненный цикл и в целом диплоидность для прокариот не характерны.

Многие бактерии имеют плазмиды, которые есть небольшие колечки ДНК. Они содержат всего несколько десятков генов. У некоторых бактерий них в готовую молекулу РНК добавляются основания уридина. Иногда конечная молекула почти в два раза больше кодируемой в ДНК, и последовательность нуклеотидов в конечной молекуле даже не напоминает последовательность в ДНК.

ДНК прокариот представляют собой более короткие (до 5×10^6 пар оснований), чем у эукариот, молекулы, расположенные в цитоплазме, почти не включающие интронов и, в отличие от эукариот, имеющие вид кольца. С другой стороны, прокариоты имеют меньше наслаивания схем считывания, чем вирусы, и большие вставки между генами, чем вирусы.

Если несколько ферментов участвуют в выполнении какой-то одной определенной задачи, например, последовательно катализируют цепь биохимических реакций, расщепляющих, например, лактозу или синтезирующих, например, лейцин или триптофан, то очевидно, что синтез каждого из этих ферментов должен быть скоординирован с синтезом других ферментов этого метаболического, иначе единый метаболический путь не будет работать нормально. У прокариот такая координация достигается тем, что гены таких ферментов расположены рядом (без "пробелов", останавливающих транскрипцию) и транскрибируются они с единой регуляторной зоны (в которой расположены промотор и оператор) в виде особой полицистронной (с множеством экзонов)

мРНК. Такая организация регуляторных и структурных генов названа опероном.

Чтобы оперон заработал, РНК полимеразы должна присоединиться к промотору, а репрессор, под действием определенного регуляторного сигнала, отсоединиться от оператора и, тем самым, открыть РНК полимеразе путь для транскрипции структурных генов. В геноме бактерий расположены тысячи оперонов, в которых, в свою очередь содержатся структурные гены, кодирующие белки (или стабильные РНК), участвующие в выполнении какой либо единой функции.

Особенность полового процесса у бактерий состоит в том, что в клетку-реципиент передается, как правило, только часть генетического материала из клетки-донора, в результате чего образуется частично диплоидная (с двумя наборами хромосом) зигота. У бактерий известно несколько механизмов передачи генетического материала.

Наиболее совершенная форма полового процесса у бактерий — конъюгация, детально изученная у кишечной палочки. Конъюгация происходит при непосредственном контакте между двумя клетками, если в одной из них присутствует специфический половой фактор, или фактор скрещиваемости (фертильности, плодовитости), половой фактор содержит ДНК и может существовать в клетке, либо автономно, либо в интегрированном состоянии (включенным в первом случае при конъюгации в клетку-реципиент переходит только половой фактор.

Во втором случае половой фактор способствует направленному переносу генетического материала из клетки-донора в клетку-реципиент. Как правило, при этом происходит передача только части генома донора и лишь крайне редко передается вся донора вместе включенным в нее половым фактором. Между фрагментом донорной ДНК и ДНК реципиента может произойти обмен гомологичными генетическими участками — кроссинговер, приводящий к возникновению рекомбинантов, т. е. клеток с измененным сочетанием признаков.

Перенос генетического материала при конъюгации — строго ориентированный процесс, при котором последовательность передачи генов (а значит, и вероятность их участия в кроссинговере, то есть, обмену участками хромосом) целиком

зависит от расположения генов в и точки интеграции (включения) полового фактора. При переходе полового фактора в автономное состояние гены, расположенные рядом с точкой интеграции, могут объединиться с половым фактором и в дальнейшем передаваться с ним как единое целое, превращая клетки-реципиенты в диплоиды по данному генетическому участку.

Этот процесс переноса генов совместно с половым фактором, называется сексдукцией, также может привести к возникновению рекомбинантов. Др. механизм возникновения рекомбинантов у бактерий — трансдукция — осуществляется при посредстве т. н. умеренных бактериофагов, которые способны к особому виду симбиоза с бактериями — лизогении. В лизогенных бактериях ДНК умеренного фага интегрирована с ДНК бактериальной клетки и реплицируется одновременно с ней. Такая скрытая форма присутствия фага (профаг) может сохраняться в течение многих клеточных поколений, однако изредка профаг переходит в вегетативное состояние (т. е. начинает размножаться) и разрушает бактерию. При этом возможен захват небольшого фрагмента ДНК клетки-хозяина и последующий его перенос в др. клетку, в которой перенесенный участок генома может вступить в генетический обмен с гомологичной областью клетки-реципиента.

Обычно при трансдукции прогены, расположенные в непосредственной близости от места локализации профага в бактерии. Однако некоторые фаги осуществляют трансдукцию, при которой любой участок генома бактерии с равной вероятностью может быть перенесен в др. клетку. Иногда сам процесс лизогенизации, т. е. включения умеренного фага в геном бактерии, может сопровождаться приобретением клеткой новых свойств, например, вирулентности.

Еще один тип полового процесса у бактерий, называемый трансформацией, — перенос генетического материала без посредства полового фактора или умеренного бактериофага с последующим возникновением рекомбинантов (вследствие генетического обмена между проникшим в клетку фрагментом ДНК и ДНК клетки-реципиента). Бактерии могут контролировать экспрессию генов, что позволяет им адаптироваться к окружающей среде.

Фрагменты ДНК могут поглощаться бактерией из окружающей среды и встраиваться в свою ДНК. Куски ДНК могут переноситься

фагами. Кроме того бактерии могут обмениваться фрагментами ДНК по межклеточным мостикам, которые образуются между бактериями родственных видов. Недавно показано, что бактерии подвергаются старению, а не имеют вечной жизни (224).

Рибосомы прокариот имеют структуру аналогичную рибосомам эукариот, но они несколько мельче, чем эукариотические (коэффициенты седиментации полной рибосомы 70S, а субчастиц - 30S и 50S). Рибосомы митохондрий и хлоропластов из эукариотов близки к прокариотическим.

Синтез белка у прокариот в основном аналогичен синтезу у эукариот. У прокариот стартовая тРНК всегда несет N-формилметионин, у эукариот - метионин. Первую фазу трансляции - инициацию - можно разделить на несколько стадий. На первой стадии два белка, так называемых фактора инициации IF-1 и IF-3 связываются с 30S-субчастицей рибосомы. Затем еще один белковый фактор, IF-2, образует комплекс с молекулой макроэргического соединения ГТФ, что облегчает ассоциацию 30S-субчастицы с мРНК и связывание тРНК, соответствующей иницирующему кодону. В завершение 50S-субчастица связывается с вышеупомянутым комплексом. На третьей и четвертой стадиях идет освобождение факторов инициации и гидролиз связанного с IF-2 ГТФ до ГДФ и неорганического фосфата. Таким образом, связанный с 70S-рибосомой иницирующий комплекс содержит формилметионин-тРНК в тРНК-связывающем участке. Второе место связывания во время этой фазы трансляции остается свободным.

Если у эукариот процессы синтеза и созревания РНК и белков протекают в различных отделах клеток и механизмы их регулирования не зависят один от другого, то у прокариот, напротив, эти процессы значительно проще и взаимосвязаны.

Бактерии имеют защиту от фагов. Они изменяют рецепторы, чтобы вирус не мог пристыковаться. Они производят рестрикционные нуклеазы, которые распознают и режут чужую ДНК, ДНК, которая ведёт свое происхождение из вирусов-фагов.

9.5. ГЕНЕТИКА ВИРУСОВ

Вирусы были открыты русским ученым Ивановским в 1892 году. Вирусы представляют собой форму жизни, крайне адаптированную к жизни в клетках других организмов. Некоторые даже считают их

неживыми. Но вирусы способны копировать сами себя и размножаться, завоевывать новые ареалы обитания. Обычно вирусы имеют вид либо сферических частичек, либо палочек. У них могут быть отростки, как у бактериофагов. Их размеры, как правило, существенно меньше, чем у прокариотов и много, много меньше, чем клетки эукариотов. Размеры вирусов варьируют от 20 нм (диаметр цилиндра вируса табачной мозаики) до 100 нм и иногда более (вирус инфлюэнцы). Подробное описание всех известных вирусов не входит в задачу данной книги.

В вирусах выделяют геном, то есть совокупность всех молекул РНК или ДНК, которые присутствуют в вирусной частице. В качестве носителей генетической информации вирусы используют либо двойные цепи ДНК, как про- и эукариоты, либо одиночную цепь ДНК РНК.

Капсид (или покрытие) состоит из белков, которые окружают молекулу РНК или ДНК и защищают ее от воздействия внешней среды. Обычно покрытие состоит из белковых молекул, которые, склеиваясь между собой, дают прочную белковую капсулу. В некоторых вирусах имеется мембранный конверт, это двойной слой липидов, окружающий вирус и в котором обычно внедрены белки, образующие капсулу.

Исходя из внешних признаков все известные вирусы можно классифицировать по ряду признаков. Главными из них являются какая (ДНК или РНК) нуклеиновая кислота используется для хранения наследственной информации, которая может быть записана на двойную или одиночную цепь ДНК или РНК, наличие или отсутствие липидной мембраны и т.д. Следовательно, можно выделить мембранные вирусы (большинство вирусов животных) и безмембранные вирусы (бактериофаги, и вирусы растений, например, вирус табачной мозаики).

Следующим важнейшим признаком является то, какую нуклеиновую кислоту использует вирус для переноса и хранения наследственной информации. Существуют вирусы с двухцепотчатой ДНК и одноцепотчатой ДНК. Или же вирусы с одноцепотчатой РНК и двухцепотчатой РНК. Вирусы, у которых хранилищем наследственной информации служат молекулы РНК (а не ДНК, как у всех прочих организмов) были обнаружены позднее, чем ДНК-вирусы.

У некоторых из РНК вирусов и у них есть специальные ферменты, которые умеют осуществлять обратную транскрипцию, то есть переписывать информацию из РНК в ДНК. Созданная таким путем ДНК встраивается в хромосомы клетки-хозяина и размножается вместе с ними. Поэтому с подобными РНК-вирусами очень трудно бороться (вирус ВИЧ относится к их числу). Но вот обратной трансляции - переписывания информации из белков в РНК - не обнаружено и по сей день (68).

Вирусы отличаются друг от друга и по такому параметру, как место, где образуются сгустки вирусных ДНК или РНК, готовых для упаковки в новые вирусные частички. Этим местом может быть ядро, как вирусы гриппа, или цитоплазма как у вируса оспы.

Вирусы также могут быть классифицированы в зависимости от того, какие клетки они инфицируют: вирусы прокариотов (бактериофаги), вирусы растений и вирусы животных. Каждый вирус приспособлен к очень ограниченному ряду клеток, которые он может инфицировать. Некоторые вирусы имеют более широкий ряд хозяев. У вирусов животных эта специфичность касается тканей - вирусы приспособились обычно только для одного типа клеток или тканей.

9.6. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСОВ

Бактериофаги (вирусы бактерий) имеют форму шприца одноразового пользования. Они пристраивают свою иглу к плазматической мембране и инъецируют нуклеиновую кислоту в цитоплазму. Видимо, сходным образом действуют вирусы растительных клеток, так как у них плохо выражен эндоцитоз и снаружи плазматическая мембрана покрыта прочной целлюлозной клеточной стенкой. Кроме того, в растениях вирусные частицы проходят из цитоплазмы одной растительной клетки в другую по плазмодесмам.

У животных при заражении клетки хозяина вирусы для введения своей нуклеиновой кислоты в цитоплазму клетки-хозяина либо сливаются с плазматической мембраной или используют эндоцитоз. В последнем случае вирусные частицы попадают потом в эндосомы и там их мембрана сливается с мембраной эндосом, после чего нуклеиновая кислота вируса попадает в цитоплазму. Вирусы, возникающие через выпячивание плазматической мембраны, такие как вирус СПИДа, сливаются с ней при инфицировании и геном сразу попадает в цитоплазму. Вирусы, которые проходят через

секреторные транспортные пути, инфицируют клетки через эндоцитоз.

После попадания в цитоплазму нуклеиновая кислота вируса передвигается в ядро. Как она этого добивается не понятно. Если основой наследственной информации вируса является двойная цепь, то после попадания в ядро она обрабатывается теми же белками, которые копируют информацию на мРНК белков хозяина. После этого из мРНК, полученной в результате транскрипции, идет синтез белков вируса. Если вирус имеет только одну цепь ДНК, то сначала в хозяине на ее основе синтезируется двойная цепь и уже она в ядре обрабатывается теми же белками, что и двойные цепи ДНК самого хозяина. И только на основе полученной мРНК, комплементарной вирусной ДНК могут синтезироваться белки собственно вируса.

РНК вирусы могут иметь двойную цепь РНК или одиночную цепь РНК. Попадая в клетку хозяина, РНК вирусы могут сразу использовать РНК-зависимые полимеразы для синтеза мРНК, только на которой могут синтезироваться белки вируса. Обычно, попадая в клетку хозяина, геном вируса подавляет геном хозяйкина и заставляет того работать только с РНК или ДНК вируса.

Если одиночная цепь РНК соответствует мРНК, то сначала на ней синтезируется комплементарная цепь, а потом на основе данной цепи идет синтез мРНК и все так же, как описано выше. Если же цепь РНК вируса не соответствует мРНК, то есть, комплементарна ей, то на ней сразу синтезируется мРНК.

Наконец, имеются ретровирусы. Они имеют одиночную цепь РНК, но на ней в них сначала синтезируется комплементарная ей цепь ДНК, затем на основе этой цепи идет сборка полной двойной цепи ДНК и только потом обычными механизмами, как и у хозяина, идет синтез мРНК вируса для синтеза вирусных белков.

ДНК, синтезированная на основе РНК ретровируса внедряется в ДНК хозяина в виде провируса. Затем синтезируется комплементарная РНК, которая может использоваться или как мРНК для синтеза белков ретровируса или как носитель информации для упаковки в вирусную частичку. Данный фермент упаковывается в вирусную частичку.

ДНК или РНК может быть независимо от ДНК хозяина или быть встроенной в нее. На основе ДНК или РНК идет копирование новой ДНК или РНК для загрузки в вирусную частицу. Обычно вирусы используют белковые машины хозяина для собственного воспроизводства. Например, они используют белки хозяина для метаболизма, рибосомы хозяина для синтеза белков и т.д. После того как все белки вирусов насинтезированы в достаточных количествах, начинается их сборка. Она почти автоматическая. Вокруг ДНК или РНК образуется белковое покрытие и оно покрыто мембраной, которая содержит гликопротеиды для использования рецепторов хозяина.

Если в бактериях и растениях после сборки вирусы просто разрывают клетку хозяина, то в животных клетках для сборки вирус часто должен пройти по транспортному пути, либо внедриться в выпячивание плазматической мембраны, после отщепления вирусной частички, он оказывается, окружен липидной мембраной с внедренной в нее белками. Поэтому в мембране вирусов есть часть мемbrane клеток хозяина или плазматической или мемbrane транспортного пути. Вирусы отличаются и по такому параметру, как место, где сгусток ДНК или РНК внедряется в просвет секреторного пути (см. Приложение V), и по тому, где происходит окружение мембраной и механизм слияния. Это может быть 1) ядерная оболочка, 2) органеллы, расположенные перед АГ, 3) органеллы, расположенные на пути между АГ и плазматической мембраной. Выпячивание происходит где-то по ходу транспортного пути и уже окруженный двойной мембраной вирус сливается с плазматической мембраной и его часть, которая окружена одной мембраной выделяется во внеклеточную среду. Наконец, белки вируса, например, вирус СПИДа, могут напрямую доставляться на плазматическую мембрану и уже вирусная ДНК или РНК ее выпячивает и в месте выпячивания накапливаются белки вируса.

9.7. ВИРУСНЫЙ ГЕНОМ

Вирусы имеют очень компактный геном и у них очень часто используются наслаивающиеся друг на друга последовательности нуклеотидов. У аденовирусов весьма распространен так называемый альтернативный сплайсинг, в результате которого один ген обеспечивает образование нескольких молекул мРНК, различающихся по расположению и длине участков (интронов), удаляемых из этих молекул в процессе созревания (посттранскрипционного процессинга). Соответственно образуется

несколько родственных белков. Поэтому мутации в некоторых местах данного гена, инактивирующие один из белков, могут остаться без последствий для другого белка этого же семейства (1).

Для вирусов важно, чтобы копирование вирусного генома не должна быть абсолютно точной. Уровень допустимых ошибок должен находиться в пределах определенного коридора: если он слишком мал - ограничиваются возможности адаптации (и эволюции), если слишком велик - возникают проблемы с сохранением наследственных свойств. Но ведь копирование осуществляется на копировальных машинах хозяина. Это означает, что не меньшее количество ошибок происходит и в других эукариотах. Кроме того, в вирусной генетической информации, которая, будучи встроенной в геном человека и подвергаясь многочисленным мутациям, оказывается подверженной той же частоте мутаций, что и ДНК хозяина, мутации оказываются лучше заметны. Поскольку белки у вирусов меньше и содержат больше функциональных единиц и участков, выполняющих разные функции, то оказывается, что в них проявляемость видимых мутаций гораздо выше. Заменяя аминокислоты на гомологичные, вирус ускользает от иммунного контроля, хотя функция белков не меняется (1).

У пикорнавирусов, как и у других РНК-содержащих вирусов, нет механизма удаления ошибочно включенных нуклеотидов. Реплицирующий фермент (РНК-полимераза) работает с высокой, но не абсолютной точностью. Поэтому вероятность точечных мутаций весьма высока и у полиовируса оценивается величиной порядка 6×10^4 на один акт репликации. Учитывая размеры пикорнавирусного генома (7-8 тыс. нуклеотидов), это означает, что в среднем каждый акт репликации сопровождается хотя бы одной мутацией. При этом следует принимать во внимание, что вирусы дают огромный урожай: так, одна зараженная клетка может производить тысячи или даже десятки тысяч инфекционных частиц вируса полиомиелита (1).

Возможность получения рекомбинантов была показана у ДНК-содержащих вирусов группы оспы — осповакцины (при смешанном заражении клеток различными представителями этой группы), у вируса герпеса (между различными вариантами этого вируса), а также, между обезьяньим опухолеродным вирусом 40 и различными представителями аденовирусов. У РНК-содержащих вирусов животных показана возможность получения рекомбинантов между мутантами вируса ящура и полиомиелита, а также между

различными вариантами вируса гриппа. Из вирусов растений лучше всего изучен вирус табачной мозаики

ДНК вирусов может жить, будучи включенной в генотип хозяина. После мутаций она может заставить ген хозяина начать синтезировать свои вирионы. Тем самым она получает мутации через ДНК. Но вирион может где-нибудь лежать во внеклеточном пространстве без движения и если его не обнаружит иммунная система хозяина, то он может накапливать мутации в белках или в генах и затем инфицировать клетку хозяина, давая повторный всплеск заболевания.

ДНК вируса способна «встраиваться» в геном клетки-хозяина, а потом снова отделяться от него и формировать новые вирусные частицы, которые могут заражать другие клетки. При этом вместе с собственной ДНК вирус может случайно «захватить» кусочек ДНК хозяина и таким образом перенести его в другую клетку, в том числе - и в клетку другого организма. В большинстве случаев вирусы, размножающиеся в соматических клетках организма (например, человеческого), не могут пробиться сквозь барьер Вейсмана и заразить половые клетки. Но все же иногда вирусная инфекция передается потомству. Обычно заражение происходит уже после оплодотворения, во время внутриутробного развития. Если же оно произойдет достаточно рано, когда «барьер Вейсмана» у эмбриона еще не успел сформироваться, то зародыш будет нести вирусную ДНК не только в соматических, но и в половых клетках, и таким образом признак может стать по-настоящему наследственным.) А ведь это не что иное, как наследование приобретенного признака! И при этом совершенно не важно, что от такого «признака» обычно один только вред. Вирус ведь может «прихватить» с собой и какой-нибудь «полезный» кусочек ДНК (хотя вероятность этого, конечно, весьма мала). Будучи включены в ДНК хозяина гены вируса могут вызвать рак.

В вирусах почти отсутствуют механизмы "буферности" генома (см. раздел 12.13), кроме самых общих связанных с общей формой вируса и сопоставимостью белков и генов друг с другом, их притирки на предмет гибридизационной совместимости. Поэтому идет огромная по скорости мутация и поэтому вирусы постоянно ускользают из-под контроля иммунной системы живых организмов. Этот как раз и есть истинный уровень изменчивости ДНК. Как и когда происходит мутирование генома вирусов, не ясно. В вирусах нет собственных механизмов восстановления наследственной

информации. Не совсем понятно, как происходит ремонт поврежденных вирусных цепей нуклеотидов, когда они встроены в геном клетки хозяина. Видимо, вирусы используют молекулярные механизмы той клетки, в которой они паразитируют. Когда цепь генов вируса встроена в цепочку генов человека (кстати, что при этом происходит с рамкой считывания самого генома человека, не совсем ясно), то цепь нуклеотидов подвержена тем же самым воздействиям, что и нуклеотидные цепи клетки хозяина и ее стабильность гарантируется ремонтными блоками хозяина. Однако когда вирус собран, то он лишается возможности использовать механизмы защиты от мутаций клеток хозяина и подвержен высокому риску мутагенеза под воздействием факторов окружающей среды, в частности под воздействием света и ионизирующего излучения.

Итак, краткий обзор особенностей хранения и реализации наследственной информации у растений, бактерий и вирусов, показывает, что хотя у них имеются особенности, общий план организации данных функций очень похож, да и белки у растений почти одинаковы с таковыми у животных. Это ещё раз доказывает, что идея о связках "ген-белок-внешний признак", которой увлекались формальные генетики, ложная.

ГЛАВА 10. НАСЛЕДОВАНИЕ БЛАГОПРИБРЕТЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

"Это как после гороха: пучит всех, а уж когда и с кем первым случится конфуз – оное совершенно непредсказуемо" (народное наблюдение)

В данной главе я рассмотрю вопрос, могут ли наследоваться приобретенные признаки, как это считал Лысенко, или приобретенные признаки по наследству не передаются, как это считали формальные генетики.

10.1. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

В свое время А.Вейсман в 1885 г. сделал вывод, что «наследование искусственно вызванных дефектов и потерь частей тела вполне отвергается». Укорочение хвоста или ушей у домашних животных, не приводят к развитию у потомков признаков «короткий хвост» или «короткие уши». Идее наследования приобретенных признаков А.Вейсман противопоставил свою гипотезу «непрерывности

зародышевой плазмы», согласно которой преемственность поколений - это преемственность половых клеток (сперматозоидов и яйцеклеток). При этом наследственная информация, заключенная в оплодотворенной яйцеклетке - зиготе - обеспечивает развитие «надстройки» - соматических клеток, т.е. тела. Обратный поток информации - от соматических клеток к клеткам зародышевого пути - этой гипотезой запрещался постулированием т.н. «барьера Вейсмана» (34).

Важно подчеркнуть, что концепция А.Вейсмана была, вообще говоря, развита только для животных, у которых отделение клеток зародышевого пути и соматических клеток происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. А у растений их отделение может происходить на поздних стадиях развития. Поэтому у них изменения, вызванные влиянием среды, могут остаться в возникающих половых клетках и затем передаться потомкам. Подобный механизм наследования приобретенных признаков возможен также и у животных - у тех из них, у которых наблюдается поздняя дифференциация половых клеток, когда ряд органов и тканей уже развились, как, например, у ряда моллюсков, или тех, у которых половые клетки образуются из соматических тканей. Кроме того, многие растения размножаются вегетативно - от корневых отпрысков и других частей растения. При этом вегетативное потомство наследует особенности той части, производным которой оно является (34).

Практически весь XX век биология прошла под знаком «барьера Вейсмана». По Вейсману, наследственный материал половых клеток якобы не подвержен внешним воздействиям. Основной причиной было то, что основное положение этой гипотезы - о защищенности генеративных клеток (сперматозоидов и яйцеклеток) от возможного влияния со стороны остальных структур организма - идеально соответствовало принципу «чистоты гамет», высказанному еще Г.Менделем и положенному в основу классической генетики, согласно которому гены не подвержены никаким изменениям. Генетики не отрицали изменений, но считали, что они могут быть очень ограниченными, только через мутации, мутаций генов, которые очень и очень редкие. Примером могут служить знаменитые опыты Вейсмана по отрубанию хвостов у крыс или мышей. Сколько тысячелетий мужчины не травмируют женщин, а они всё едино рождаются девственницами. В те времена это было абсолютизировано формальными генетиками и даже нынешними генетиками (например, Ратнером, Животовским...) признается, что

тогда неизменность наследственной информации была догмой. Между тем откровенная бредовость одиозных идей Вейсмана о "непрерывной зародышевой плазме" тогда была ясна даже наиболее продвинутым генетикам - тому же Моргану.

Формальная генетика утверждала, что изменить наследственность нельзя (об этом честно пишет генетик Животовский [34]), но это противоречило подходу советского государства, что человек должен изменять природу. Мичурин, Лысенко и их последователи не боялись изменять природу.

И не надо передергивать. Последователи Лысенко не отрицали наследственность. Вот что писала в 1951 г. в "Журнале общей биологии" Г.В.Самохвалова (100). "Мичуринская биология неоспоримыми фактами утверждает, что "наследование свойств, приобретаемых растениями и животными в процессе их развития, возможно и необходимо... В то же время далеко не всякое изменение родительских организмов становится особенностью их потомков..."

Критикуя Кольцова на сессии ВАСХНИЛ, Лысенко говорил: "В этом абсолютно не приемлемом для грамотного биолога утверждении отрицается обмен веществ в одном из участков живых развивающихся клеток. Кому не ясно, что вывод Н. К. Кольцова находится в полном соответствии с вейсманистской, морганистской, идеалистической метафизикой..." (35).

В то же время Лысенко пришел к предположению, что ортодоксальная генетика с наследственностью, сосредоточенной исключительно в хромосомах - слишком грубое (хотя и в первом приближении разумное) приближение к истине. Лысенко и мичуринцы говорили, что изменения наследственных признаков у животных и растений, порождаемые измененными условиями жизни, происходят не один раз на 10-100 тыс. поколений у единичных особей, как утверждала "формальная генетика", а во много раз чаще. "Современная" молекулярная генетика и в этом вопросе отказалась от позиции, которая защищалась "классической" генетикой и Вавиловым: молекулярная генетика признала, что наследственные изменения, связанные с внедрением мобильных "контролирующих" элементов, происходят в десятки, сотни, а порою, и в тысячи раз чаще, чем это считала "формальная" генетика. То есть Лысенко отрицал супервысокую стабильность наследственной информации, записанной в клетках, и был прав.

Лысенко и мичуринцы говорили, что изменения наследственных признаков у животных и растений, порождаемые измененными условиями жизни, происходят не один раз на 10-100 тыс. поколений у единичных особей, как утверждала "классическая генетика", а во много раз чаще. "Современная" молекулярная генетика и в этом вопросе отказалась от позиции, которая защищалась "классической" генетикой и Вавиловым: молекулярная генетика признала, что наследственные изменения, связанные с внедрением мобильных "контролирующих" элементов, происходят в десятки, сотни, а порою, и в тысячи раз чаще, чем это считала "классическая" генетика.

Только годы спустя под давлением фактов начался отход формальных генетиков с позиций «барьера Вейсмана». Однако прямо признаться в этом сторонники гипотезы А.Вейсмана не желали и стали менять формулировки, лишь бы 7 сохранить на словах саму эту гипотезу. Первым шагом стало открытие в 1930-40-х мутаций генов под действием внешнего фактора - рентгеновского облучения (Г.Меллером) и химических соединений (Ш.Ауэрбах и И.Рапопортом). Стало ясно, что среда может активно «вмешиваться» в гены и менять их. Однако процесс мутаций ненаправлен, т.е. изменения могут быть как полезными, так и вредными или нейтральными, и потому генетическим сообществом было принято, что наличие мутаций не нарушает принципа «барьера Вейсмана». С открытием строения молекулы ДНК в 1953г. был сформулирован «молекулярный» вариант гипотеза «барьера Вейсмана» - в форме т.н. «центральной догмы» молекулярной биологии: однонаправленности потока информации: от ДНК к РНК, а затем к белку. А именно, что ДНК всех клеток организма идентично ДНК зиготы, в каждой клетке на ДНК синтезируются «копии» функциональных генов - информационные (матричные) РНК, затем на каждой информационной РНК синтезируется соответствующий белок, идущий на создание «сомы». Обратный поток информации - к ДНК - этой догмой запрещался.

Но вскоре после этого возникла гипотеза обратной транскрипции, т.е. что поток информации может идти в обратную сторону - от РНК к ДНК. Высказанная в конце 1950-х Г.Теминым как объяснение наблюдавшимся фактам, эта гипотеза вначале подверглась жесточайшему научному давлению, пока через десять лет не был открыт фермент «обратная транскриптаза», а сам Г.Темин не получил за свое открытие Нобелевскую премию в 1975 г. После

этого «центральную догму» стали формулировать в форме, в которой теперь запрещался поток информации только от белка к РНК или к ДНК. Правда, уже имеются факты, которые говорят о том, что и эта формула, возможно, не безусловна. Например, открыто т.н. РНК-редактирование, в процессе которой в информационной РНК некоторые нуклеотиды вырезаются и заменяются другими. В результате этого на измененной РНК синтезируется «правильная» аминокислотная цепь, которая не могла бы быть получена не будь перед этим вырезаны «неверные» нуклеотиды. Как ферменты узнают, какие нуклеотиды «те», а какие не «те» в генах развивающегося зародыша? Должна быть какая-то информация о «правильном» белке, по которой редактируется РНК. И кстати, это установленный факт, что через обратную транскрипцию на отредактированной информационной РНК может быть синтезирована ДНК-копия отредактированного гена и затем встроена в геном организма. Но тогда все это вместе означало бы отсутствие барьера на пути передачи информации от белка к ДНК!

Следующим этапом в доказательстве реальности наследования приобретенных признаков явилось открытие наследования определенных функциональных состояний гена, названного эпигенетическим наследованием. Уже в 1930-40-х годах генетики знали о существовании внезапно возникающих фенотипических изменениях, которые могли длительно передаваться в ряду поколений. Чтобы не связывать эти изменения с наследованием приобретенных признаков, их называли «длительными модификациями» и предложили не относить их к наследственным. Однако последние открытия молекулярной биологии изменили эту точку зрения. Сейчас доказано, что подобные длительные модификации могут быть вызваны изменением активности генов вследствие перестроек в хроматине, которые сохраняются в ряду митотических делений, а стало быть - при вегетативном размножении; это один из видов эпигенетического наследования. Сами же эти перестройки возникают в ответ на действие среды (34).

Формальная генетика отрицала возможность наследования соматических мутаций. Считалось, что изменения клеток тела (в том числе и мутации) не могут отразиться на генах половых клеток. В рамках формальной генетики среда рассматривалась лишь как «оценщик» наследственной изменчивости популяции. В рамках ламаркизма и мичуринской генетики внешняя среда выступала как активный «творец» эволюции за счет возникновения приобретенных

свойств, вызванных адаптивной реакцией на условия среды. Раз при считывании наследственной информации возможно появление большого количества ошибок, значит, окружающая среда приобретает не меньшее, если не большее значение в реализации наследственной информации, о чём постоянно и говорил Лысенко.

Лысенко же считал, что изменения внешней среды оказывают очень значительное влияние на наследственность и новые свойства могут быть переданы по наследству. Лысенко считал, что благоприобретенные признаки могут передаваться по наследству, хотя и на базе особых молекулярных механизмов считывания генетической информации. В отличие от морганистов Лысенко полагал, что приобретенные организмом при жизни признаки могут не просто наследоваться, но и возможно направленное изменение признаков (т.е. не просто выбор подходящих для селекционной работы мутаций из случайного набора, а направленное изменение нужных признаков). Он не считал, что мутации являются принципиально случайными и ненаправленными, как и Самохвалова (100), которая проделала опыты над тлями и доказала, что приобретенные признаки наследуются (см. чуть ниже).

А что же такое окружающая среда? Это, прежде всего, окружающие и поступающие во внутрь организма химические соединения, это свет, температура, радиация. Лысенко утверждал, что наследственность есть результат воздействий внешней среды, усвоенных организмами в ряде предшествующих поколений, а генетики утверждали, что внешняя среда на наследственность не влияет.

В отличие от формальных генетиков Лысенко считал, что наследственность растений может быть изменена путем гибридизации. Гибридизация во многом аналогична половому размножению. Гибридизация может быть использована для целенаправленного изменения свойств растений. Гибридизация между видами может быть использована для увеличения урожайности. Не существует принципиальной разницы между половым размножением и гибридизацией. После гибридизации при половом размножении признаки могут расщепляться

Убежденный в действительном существовании вегетативных гибридов, Лысенко писал: “Каждый знает, что между привоем и подвоем происходит обмен только пластических веществ, обмен соков. Подвой и привой не могли обмениваться ни хромосомами

ядер клеток, ни протоплазмой, и все же наследственные свойства могут передаваться из подвоя в привой и обратно. Следовательно, пластические вещества, вырабатываемые привоем и подвоем, так же обладают свойством породы, то есть наследственности" (62. С. 455-456).

Вот как обосновывают невозможность направленных мутаций под влиянием внешних факторов. Цитирую один из Интернет-форумов: "... это примитивная концепция 30-х годов, придуманная людьми, совершенно не задумывавшимися о сложности живого. В те времена не знали ни о ДНК, ни о белках. Но вот рассмотрим конкретный пример - допустим, я вдруг узнал о грядущем ледниковом периоде и поэтому решил срочно покрыться шерстью. Для чего в моем организме должны произойти направленные мутации. Но вот беда - я должен неким, совершенно непонятным образом, знать, какие именно белки нужны моему организму, чтобы я покрылся шерстью, и в каких именно клетках эти белки должны быть активными (потому как если шерсть вырастет для примера в кишечнике, то будет плохо?) Далее, если бы я мог усилием воли менять свой генетический код, я должен для этого знать, где именно в моей ДНК расположены те гены, которые надо изменить, чтобы получить новые белки. Так что направленные мутации принципиально невозможны ввиду отсутствия механизма, который должен вычислить новый генетический код." (конец цитаты) Данный оппонент мичуринцев просто недообразован. Оказывается все возможно. Клетка резко активизирует генерацию мутаций случайным образом. Те особи, у которых в результате мутагенеза появится шерсть, выживут (см. раздел 12.18). Как видите, все просто.

Передаются ли морфологические и физиологические изменения, вызванные реакцией на окружающую среду", - спрашивает Животовский и напоминает, что "Жан Батист Ламарк ответил на этот вопрос утвердительно, выдвинув принцип наследования приобретенных признаков, т.е. передачи по наследству адаптивного ответа организма на условия среды" (117). Но! Давайте посмотрим на ситуацию глазами ученых, живших в 1948 г.!

Существование вегетативной гибридизации несомненно доказано опытами и противоречит некоторым догмам генетиков-вейсманистов, что и вызывает их иррациональное озлобление. Современная молекулярная биология ясно показывает, что большая фракция генов в популяциях полиморфна, они существуют в любой популяции в нескольких относительно общих формах (188).

С другой стороны, формальные генетики утверждали, что представление о существовании направленных мутаций при вегетативной гибридизации противоречит фундаментальным биологическим концепциям, - от молекулярной биологии до эволюционной теории. Но это ложь. Никаким фундаментальным концепциям это не противоречит. Механизм этого феномена ясен. Это транспорт информационной или мРНК от подвоя к привою по межклеточным трубочкам, а затем переписывание генетической информации с прибывшей в клетки информационной мРНК подвоя на ДНК привоя и закрепление наследственной информации в виде гена в ДНК половых клетках.

Мичуринская школа генетики полностью не противоречила существовавшему большому количеству экспериментальных фактов, убедительно показывавших, что передаваемые из поколения в поколение признаки каким-то образом кодируются в хромосомах. Мичуринская школа генетики обладала более широким взглядом на проблему наследственности, чем так называемая классическая или формальная школа. Она не противоречит современной молекулярной биологии, основывающейся на том, что наследственная информация кодируется структурой ДНК, на матрице которой синтезируется РНК и, далее, белок (56).

Морганисты, работавшие с животными, где все клетки отделены друг от друга, не учли, что у растений клетки одного организма образуют синцитий, то есть, связаны между собой внеклеточными мостиками, что позволяет осуществлять транспорт информационной РНК из одной уже мутированной клетки в другую (см. раздел 9.2). Если добавить открытие возможности перезаписи информации от РНК на ДНК, то для отбора полезных мутаций и, следовательно, наследовании приобретенных признаков, то оказывается нет ничего невозможного. Для животных речь идет скорее о том, что очень трудно передать полезные мутации в половые клетки. Но и здесь нет полного запрета, так как в процессе сперматогенеза и особенно во время отбора сперматозоидов и яйцеклеток обогащение в созревающих половых клетках полезных мутаций тоже возможно. Другое дело, что признаки, кодируемые сразу несколькими генами, не передаются по наследству, так как требуется одновременная мутация нескольких генов.

Да! При половом размножении свойства сортов, выведенных с помощью вегетативной гибридизации, часто теряются. При половом

наследовании идет случайное распределение хромосом. Вот в этом морганисты оказались правы. Почему имеется медленная деграция полученной при вводе генетической информации и без полового размножения не ясно. Но половые клетки в растениях не защищены. Они образуются по-новой из обычных соматических клеток, так как движения клеток в растениях нет.

В дарвиновской теории сформулировано фундаментальное представление о ненаправленной изменчивости как основе отбора и эволюции (91). Однако сам Дарвин не считал наследственную информацию неизменной.

Долгое время центральная догма биологии имела вид ДНК→РНК→белок. Это означало, что информация движется в одном направлении - от ДНК к РНК, от РНК - к белкам. Никаких механизмов переноса информации в обратную сторону - от белков к РНК или от РНК к ДНК - поначалу обнаружено не было (68). Поэтому точно также долгое время в формальной генетике (да и ныне оно преобладает) преобладало представление о случайности мутаций (91).

"Центральная догма генетики" представляет собой молекулярную формулировку принципа невозможности наследования приобретенных признаков. Но данная догма уже устарела. Самым, на мой взгляд, показательным является следующий эксперимент, проделанный ещё в 1951 году. Используя тлей, которые размножались только партеногенетически, то есть бесполом путем, Самохвалова (100) показала, что если две популяции тлей выращивать каждую на своем виде растения, то при перенесении их на вику, ткани которой наиболее благоприятны для поедания данным видом тлей, у них сохраняется разница в темпе размножения в течение нескольких поколений. Тли, которые выращивались до вики на хорошо поедаемом растении, и тли, которые выращивались на неблагоприятном для поедания тлями растении, имели значительную разницу в темпе размножения (первая группа тлей размножалась быстрее). Эта разница сохранялась в течение нескольких поколений.

Оказалось также, что кормовое растение оказывает существенное влияние на рисунок, имеющийся на теле тлей. Этот рисунок сохраняется в течение нескольких поколений после перенесения тлей на самую поедаемую ими вику. У Самохваловой плодовитость тлей была прослежена в течение 17–29 поколений. Самохвалова

(100) сделала вывод, что это связано с закреплением в геноме условий жизни и была права.

В последнее время появилось немало новых фактов о том, что организм может отбирать благоприобретенные признаки. В 1982 г. Ф. Альт и Д. Балтимор открыли нематричный синтез ДНК: в ходе синтеза гена, кодирующего антитело, идет сшивка фрагментов прежних генов, причем в точке сшивки в текст ДНК встраивается небольшой (в их опыте восемь нуклеотидных пар) фрагмент, никакой матрицей не кодируемый, а синтезируемый и встраиваемый ферментативно. Какую он выполняет роль, пока неясно, но сама ферментативная вставка в ДНК даже короткого фрагмента означает процедуру белок → ДНК (117).

10.2. ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПРИЗНАКИ И СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ

Гипотеза Ж.Ламарка о наследовании приобретенных признаков верна, пишет Животновский (34). Теоретически благоприобретенные изменения могут наследоваться путем воздействия на процесс ремонта и синтеза ДНК. Например, если животного кормить пищей с отсутствием какой-нибудь аминокислоты и резким преобладанием другой, то при синтезе белков начнутся ошибки. Хотя в целом белок будет иметь почти ту же конфигурацию, но накопление невидимых (т.е. расположенных вне энзиматических и регуляторных участков) конформационных изменений белка будет влиять на синтез белков, участвующих в воспроизводстве ДНК, ее репарации. Поэтому будут накапливаться приобретенные изменения, а затем и передаваться по наследству. Конечно, тут опять есть опасность соскальзывания на путь терминологических споров. Например, можно утверждать, что путем кормления стимулируется мутагенез. Более того, передача эпигенетических изменений потомству - это в чистом виде наследование приобретенных признаков, лишь в новой терминологии. А передача по наследству черенками - вегетативное размножение по Мичурину? Чем не наследование приобретенных признаков?

В последние годы появилось несколько наблюдений, которые делают позицию Лысенко в том стародавнем споре ещё более прочной. Примеров очень много, я приведу лишь некоторые из результатов, подтверждающих наследование приобретенных признаков.

Обнаружено, что умственные упражнения родителей могут сказаться на способностях их потомков. Фейг и его коллеги (153) использовали генетически неполноценных мышей, у которых отсутствовала способность к обучению. Если обычную лабораторную мышь поместить в клетку, к полу которой подведены электроды, и подвергнуть нескольким ударам тока, она запомнит опыт: угодив в установку повторно, начнет паниковать. А вот генетически неполноценные мыши вели себя в шоковой камере невозмутимо и на второй раз, и на третий, и на четвертый. Чтобы избавить мышей от врожденного недостатка, ученые принуждали их упражняться ум с самого рождения. Экспериментальные животные проводили все детство в отдельных клетках, куда исследователи подкладывали все новые и новые объекты, заставляя мышей приспосабливаться к меняющейся обстановке. Усилия не прошли даром — такого курса «умственной гимнастики» оказалось достаточно, чтобы генетически неполноценные животные перестали уступать в рассудительности своим обычным собратьям. Благотворный эффект от тренировок не ослабел даже к тому времени, когда у подопытных появилось потомство.

Тут-то ученых и ждал главный сюрприз. Хотя потомки мышей, чей ум исследователи пытались развить, продолжали носить в себе дефектные гены родителей, в электрошоковой камере они сразу вели себя как вполне полноценные мыши. Результат, которого первое поколение экспериментальных животных добивалось путем упорных тренировок, давался их потомкам без труда. А вот у мышей, не тренировавшихся ум смолоду, рождались такие же недалекие отпрыски.

Убедившись, что достижения мышей передаются потомкам, ученые решили выяснить, какую роль тут играет каждый из родителей. Биологи создавали пары из прошедших тренировку животных и их не напрягавших ум собратьев. Выяснилось, что потомство таких мышей наследовало достижения предков только по материнской линии. При том, что мамы подопытных Фейга выполняли необходимые упражнения еще в раннем детстве, когда не были беременны.

Недавно исследователи показали, что растения могут переписывать генетический код, который они наследуют от родителей, и возвращаться к таковому их бабушек и дедушек (208). При изучении конкретного сорта Кресс (Cress) растения *Arabidopsis*, который несет мутацию в обеих копиях гена, именуемого "горячая

голова" (HOTHEAD) Р. Прюитт (Pruitt) и его коллеги (208) обнаружили, что, возможно, организмы обладают механизмом дублирования, который может обходить нездоровые генные последовательности их родителей и возвращаться к более здоровому генетическому коду, которым обладали их бабушка и дедушка или прабабушка и прадедушка.

На мутантных растениях лепестки и другие части цветка неправильно сращены вместе. Поскольку эти растения передают мутантный ген своим потомкам, обычная формальная генетика диктует, что те будут также иметь сросшиеся цветки. На практике не так: группа Прюитта выяснила в результате некоторого времени наблюдений, что около 10% потомства имеют нормальные цветки. Расшифровав последовательности нуклеотидов в ДНК, исследователи показали, что это второе поколение растений переписало последовательность ДНК одного или обоих из их генов *hothead*. Они заменили неправильный код их родителей обычным кодом, которым обладали более ранние поколения. Сначала Прюитт задался вопросом, а не загрязнили ли посторонние семена или пыльца его растения? Но повторённые эксперименты исключили это, так же, как и возможность того, что некий другой ген дублировал *hothead* и хитро маскировал действие гена некорректного.

Одна из возможностей состоит в том, что растения используют дополнительную копию гена, расположенную в другом месте в их ДНК. Но это кажется маловероятным, потому что команда ученых обнаружила, что растения могут переписывать код генов, которые не имеют никаких подобных им копий в другом месте генома. Вместо этого, полагает Прюитт, растения несут неизвестный прежде запас связанной молекулы РНК, который действует как резервная копия ДНК. Такие молекулы могут передаваться в пыльцу или семена наряду с ДНК и использоваться как шаблон, чтобы исправлять некоторые гены. Это происходит, когда ген *hothead* мутирует, возможно, потому, что растение переживает стресс. Такой процесс может существовать, потому что это помогает растениям выживать всякий раз, когда они окажутся в трудных условиях, вроде недостатка воды или питательных веществ. Такой стресс мог бы запускать у растений механизм возврата к генетическому коду предков, который является, возможно, более выносливым, чем таковой их родителей.

Считалось, что устойчивость бактерий к антибиотикам появляется за счет спонтанных мутаций. Однако в 1988 г. на тех же бактериях Джон Кэйрнс (Cairns) показал, что среди мутаций присутствуют индуцированные (117). В 1981 г. английские медицинские микробиологи констатировали: "Иногда в результате мутации в каком-то одном локусе чувствительная клетка сразу же за один этап приобретает устойчивость к высоким дозам лекарственного препарата. Однако чаще устойчивость возникает вследствие небольших дискретных изменений, обусловленных последовательными мутациями во многих локусах... Первоначально считалось, что модификация генома в результате спонтанной мутации, вызывающей лекарственную устойчивость, и последующий отбор устойчивых клеток к присутствию лекарственного препарата удовлетворительно объясняют появление устойчивой к этому препарату популяции клеток. Однако открытие у бактерий способности включать дополнительный генетический материал... привело к пониманию того, что спонтанные мутации вносят лишь малый вклад в клиническую проблему лекарственной устойчивости" (116, 117).

Наследование приобретенных реакций на среду, скорее всего, обнаруживается чаще в экстремальных условиях, когда новый вариант признака проявляет себя в большей способности особи адаптироваться к качественно новым условиям среды. Не исключено также, что появление такого признака или свойства больше приурочено к ранним стадиям развития или стадиям, чувствительным к изменению условий внешней и внутренней среды.

На плодовых мушках и мышах (102) была доказана возможность наследования через мейоз измененного характера проявления мутантного гена. опыты с мышами были довольно простыми – кратковременное (20 мин) прогревание тела восьмидневного мышонка самки вызывало стойкие изменения ооцитов, ослаблявшие действие вредной мутации у внуков! "Передача улучшения развития глаз, наблюдаемая в опытах с нагреванием, может быть объяснена только передачей свойств, приобретенных ооцитами нагретых самок по наследству". " Т.е. воздействие на организм температуры привело а) к направленной мутации (а не случайной, как того требовала классическая генетика); б) к наследованию приобретенного в результате направленной мутации свойства по наследству (цит. по 26).

Хотя эволюционные исследования говорят о том, что видимые исследователю мутации в среднем гене возникают один раз каждые 200000 лет (127). Но как тогда объяснить эксперименты Самохваловой (100)?

10.3. ПРОБЛЕМА РАЗНООБРАЗИЯ АНТИТЕЛ

Способность клеток контролировать скорость мутирования особенно ярко проявляется в работе иммунной системы. Давайте рассмотрим указанный механизм поподробнее. Биологов и медиков давно интересовал вопрос, каким образом белым кровяным клеткам - лимфоцитам - удается порождать такое огромное разнообразие антител, используемых для борьбы с различными инфекциями. Антитела - это белки, которые умеют безошибочно узнавать определенные бактерии, вирусы, а также любые чужеродные белки (и многие углеводы) и прикрепляться к ним, что приводит к обезвреживанию возбудителей и выделяемых ими токсинов. По примерным оценкам, организм человека способен производить не менее миллиона разных антител. Даже если в организм вторгается вирус, который раньше не встречался в природе, уже через несколько дней в крови можно обнаружить антитела, которые безошибочно узнают и "связывают" именно этого возбудителя (и никакого другого!) (68). Ген, кодирующий иммуноглобулин, выступает в иммунной реакции как антитело (молекула, связывающая антиген - чужеродную молекулу) (117).

Организм человека не может заранее заготовить антитела на все случаи жизни, тем более способные противостоять неведомым бактериям и вирусам! Для кодирования миллиона антител понадобилось бы два миллиона генов (поскольку каждое антитело состоит из двух четырех белковых цепочек), но ведь после расшифровки человеческого генома выяснилось, что общее число генов у человека не превышает 25–30 тысяч.

В дарвинизме появление новых генов не рассматривается: все рассуждения ведутся вокруг уже существующих генов - либо их включения и выключения, либо замены в них отдельных нуклеотидов (а таким путем, как мы знаем, ничего всерьез нового нельзя создать даже у бактерий). Эту несуразность можно было не замечать, пока процесс формирования нового гена не был описан фактически. Однако в 1965-1982 годах несколько выдающихся генетиков из разных стран сумели расшифровать процедуру формирования целой плеяды генов. Каждый из них кодирует

антитело (белковую молекулу иммуноглобулин, которая связывает антиген - чужеродную частицу, попавшую в организм теплокровного животного). "Генетический принцип обеспечения разнообразия антител" был открыт иммунологом С. Тонегавой (образование получил в Японии, работу начал в Швейцарии и завершил в США). За эту работу Тонегава получил в 1987 г. Нобелевскую премию (117).

Оказалось, что гены большинства антител, образующихся в крови при различных инфекциях, не закодированы в геноме изначально, а "изготавливаются" по мере необходимости из небольшого числа генов-заготовок. Происходит это путем интенсивного мутирования. В "гены-заготовки" вносятся случайные изменения (соматические мутации) до тех пор, пока не получится нужный белок - такой, который будет безошибочно "узнавать" нового возбудителя. Это открытие показало, что у клетки могут целенаправленно изменять собственный геном (68).

В 1977 г. австралийский ученый Э.Стил сформулировал гипотезу соматического отбора, за которую он подвергся длительному научному прессингу, суть которой в следующем. У позвоночных животных иммунный ответ организма на инфекцию изначально вызывается супермутированием в т.н. переменных генах сложного иммуноглобулинового локуса лейкоцитов, благодаря которому среди множества «плохих» мутантов может возникнуть новый вариант гена, кодирующий антитела с большим сродством к чужому антигену. Экспоненциальный рост числа лейкоцитов с этой, «успешной» мутацией, продуцирование ими соответствующих информационных РНК, наличие обратной транскриптазы, позволяющей произвести комплементарные фрагменты ДНК, возможность захвата половыми клетками чужеродной ДНК (в том числе ядром сперматозоида) создают условия для интеграции новых вариантов гена в ДНК половых клеток за счет гомологичной рекомбинации и тем самым для включения соматических мутаций в спектр генетической изменчивости вида.

Подробный анализ этой гипотезы дан в книге Стила и др. (111), где, в частности, указывается, что явление переноса адаптивных соматических мутаций в ДНК половых клеток может касаться не только иммунной системы, но и многих других физиологических функций организма. Исследование модели этого явления показывает, что в постепенно меняющейся среде механизм

соматического отбора является эволюционно выгодным и закрепляется генетически (34)

Группа австралийских иммунологов показала, что изменения, приобретенные генами иммунных белков в течение жизни организма, иногда могут передаваться по наследству. И тогда потомство прямо от рождения оказывается более устойчивым к некоторым возбудителям. Ученые предположили, что тут имеет место механизм, благодаря которому приобретенный признак (ген нового антитела) может быть передан из лимфоцитов в половые клетки. Лимфоциты образуют внутри себя некое подобие РНК-содержащих вирусов, которые захватывают молекулы РНК, несущие информацию о строении нового антитела. Эти "вирусы собственного изготовления" выходят из лимфоцитов и разносятся с кровью по организму, попадая в разные клетки, в том числе и половые. Здесь методом обратной транскрипции генетическая информация переписывается с РНК на ДНК, и получившийся фрагмент ДНК встраивается в одну из хромосом половой клетки. Эти как бы "самодельные РНК-вирусы", образующиеся в лимфоцитах, по всем признакам и свойствам точно соответствуют геммулам, существование которых предсказывал великий Дарвин (68).

У зародыша млекопитающих имеется совсем немного генов, кодирующих антитела – иммуноглобулины – около сотни. В ходе развития организма их разнообразие каждый раз создается заново, точно так же, как заново создается любой орган – путем комбинирования фрагментов существующих генов. Но этого разнообразия оказывается мало, поэтому конкретное антитело обычно не выбирается из наличных, а создается в ответ на конкретную заразу (на антиген). В стрессовой ситуации, которая возникает вследствие вторжения антигена, включается механизм перестройки иммуноглобулиновых генов: генетическая система по каким-то не вполне еще понятным правилам режет и сшивает фрагменты генов до тех пор, пока не найдет приемлемый вариант – тот, что синтезирует антитело, которое реагирует с вторгшимся антигеном. Найденный вариант клонируется (размножается из единственного родоначального экземпляра).

Механизм комбинаций способен работать сам по себе, но довольно плохо. Поэтому существует еще один механизм – соматический гипермутагенез, который включается после создания нужной комбинации фрагментов. Состоит он в том, что при клонировании

гены найденного варианта мутируют с огромной частотой – каждый тысячный нуклеотид заменяется, тогда как обычно точковый мутагенез в 100 млн. раз менее интенсивен (видимо, речь идет о мутациях, видимых исследователю, см. выше – С.М.), так что порождается масса антител, различающихся одной или двумя аминокислотами, чем и достигается точная подгонка антитела к антигену. Окончательный вариант снова клонируется и запоминается иммуногенетической системой организма, то есть наследуется на время жизни особи (возникает приобретенный иммунитет). Ген иногда переделывается в цитоплазме: возникшие при перестройках (собственно механизм Тонегавы) фрагменты сшиваются, причем с нематричными вставками. Затем успешный вариант точно подгоняется к антигену (механизм гипермутагенеза), клонируется и запоминается (соматическое наследование). Позже, в 1995 г., был открыт еще один этап - замена отдельных фрагментов (111. С. 112).

Гены антител образуются не за счет мутаций, как думали прежде, а путем четырехступенчатого процесса, в котором лишь одну ступень можно назвать мутагенезом, и то в особом смысле: он направлен, то есть происходит только в нужных генах и в малом числе направлений, зато с невероятной частотой.

Вигзел писал: "Каждую минуту наше тело производит миллионы белых кровяных телец, лейкоцитов. В каждом из них идет гибридизация ДНК, приводящая к созданию ее собственных, уникальных антител. Те, что не будут выявлены, быстро погибнут. Если, однако, они вступят в контакт с подходящими внешними структурами, они будут вознаграждены, допущены к размножению и проживут долго. После большой случайной генной лотереи естественный отбор поддержит победителей" (117).

Малые вариации являют здесь только одну из четырех ступеней изменчивости, тонкую подстройку. Ни конкуренции за ресурсы, ни даже сравнения клеток по выживаемости тут нет: словно селекционер на ферме, иммунная система колоссально размножает те из них, которые несут желаемый признак, и вовсе не допускает к размножению остальные. На первом этапе синтеза гена антитела иммуногенез работает именно путем комбинирования блоков (117).

Огромные успехи в познании приобретенного иммунитета млекопитающих и птиц (имеющие медицинское и ветеринарное значение) сочетаются с весьма слабым движением в познании

иммунитета иных типов. Приобретенный иммунитет нужен для борьбы с инфекцией, его нет у беспозвоночных, зато он есть у всех позвоночных, кроме круглоротых, а значит, он появился вместе с хрящевыми рыбами около 500 млн. лет назад (117).

У растений тоже наблюдается высокая генетическая вариабельность элементов иммунной системы, сходная с вариабельностью генов наших антител (31).

Если бы механизм Тонегавы перебирал одну за другой все возможные комбинации фрагментов, то, как показывает расчет, он наработал бы в одном организме мыши 3 млн. различных антител (111. С. 111). Но возможных антигенов, по Вигзелу, - миллиарды, и нет никакой гарантии, что среди созданных были бы те самые антитела, какие в данное время нужны. Поэтому процесс идет иначе: выбирает одни варианты много чаще других, делает "болванку" нужного антитела и доводит ее до кондиции путем гипермутагенеза. Принцип этого процесса пока непонятен, и иммунологи характеризуют его как некую сложную неравномерную случайность (117).

В самом деле, у мыши одновременно имеется всего 50 млн. экземпляров В-лимфоцитов, причем каждый синтезирует лишь один тип антител, а деление лимфоцита занимает более 5 часов. При равномерном распределении типов антител (3 млн.) по клеткам каждый тип будет представлен всего несколькими экземплярами (менее 20), так что их клонирование не сможет поспеть за размножением инфицирующих бактерий (деление у которых занимает меньше часа). Природа избрала иную стратегию: исходное разнообразие антител поддерживается на минимальном уровне, достаточном для начала поиска нужного варианта; поиск включает случайную компоненту, но не является случайным перебором. Как поиск устроен, пока неизвестно, однако мы знаем, что нужный вариант находится быстро (а значит, и многократно) и клетки с найденным вариантом клонируются. Однако клонирование, происходящее медленнее размножения бактерий, неэффективно, так что единственный (из известных сегодня) выход состоит в переносе найденной генетической информации между В-клетками с помощью ретровирусов (117).

На первом этапе синтеза гена антитела идет, как мы знаем, комбинирование блоков. Если бы механизм Тонегавы перебирал одну за другой все возможные их комбинации, то, как показывает

расчет, он наработал бы в одном организме мышцы за ее жизнь 3 млн. различных антител. Но возможных антигенов - миллиарды, и нет никакой гарантии, что среди созданных были бы те самые антитела, какие в данное время для данной особи нужны. Поэтому естественно, что процесс идет иначе: при комбинировании выбираются одни варианты много чаще других.

Разнообразие антител на первой стадии достигается комбинированием разнотипных участков генома, обычно именуемых буквами V, D и J. Точнее, в каждом иммуноглобулине комбинируются элементы из следующего набора: 100 V-элементов, 20 D-элементов и 4 J-элемента. Поскольку основной вклад в создание разнообразия вносят V-элементы, можно было бы ожидать, что они будут очень отличны друг от друга. Однако оказывается наоборот - они почти неразличимы. Это похоже на алфавит: разные буквы одного алфавита могут очень мало отличаться одна от другой и тем самым вызывать затруднения у постороннего (иврит, средневековая латынь, арабская вязь), но прекрасно выполнять свою функцию.

Еще удивительнее, что "около половины V-элементов никогда не участвуют в образовании антитела", а реальное одновременное разнообразие антител - отнюдь не 3 млн.: наоборот, их всегда меньше 10 тыс. Но самое удивительное в том, что деление лимфоцита занимает более 5 часов, наработка нужного лимфоцита производится (как известно врачам) двое суток, то есть за это время произойдет всего 10 делений каждого лимфоцита. Это значит, что если нужный вариант найден лишь однажды, то появится всего лишь тысяча нужных клеток. В то же время болезнетворные бактерии делятся впятеро быстрее, и клонирование никак не сможет поспеть за их размножением. Дело явно не в одном лишь клонировании - нужно, чтобы клонов было сразу много.

Ход работы иммунной системы таков. Каждый В-лимфоцит (иммунная клетка, вырабатывающая антитела) синтезирует лишь один тип антител. Если бы множество В-лимфоцитов, производящих нужное антитело, действительно было клоном, происшедшим от единственной клетки, случайно нашедшей нужный ген антитела, то следовало бы ожидать огромного разброса сроков иммунного ответа больных - кому как повезло с поиском. Но этого нет. Первичная иммунная реакция организма наступает сразу, а затем несколько суток (острый период инфекционной болезни) тратится

на создание "зародышевых центров", то есть так называемых фабрик антител. Если случайный поиск тут и идет, то он занимает очень мало времени по сравнению с остальными процессами. В любом случае это не череда случайных мутаций, а генетический поиск, то есть активность.

Очевидно, что нужный вариант бывает найден сразу многими клетками, поэтому разбросы усредняются, а множество нужных В-клеток оказывается достаточно велико. Это и понятно: поскольку у мыши одновременно имеется около 50 млн. экземпляров В-лимфоцитов, а число различных антител, одновременно присутствующих в ее крови, близко к 10 тыс., то каждый тип антитела вырабатывается в среднем пятью тысячами клеток. Они-то при появлении чужеродного белка и ведут поиск нужного варианта антитела одновременно, чем обеспечивают создание многих клонов лейкоцитов (115).

У зародыша млекопитающих совсем немного генов, кодирующих иммуноглобулины, - около сотни, тогда как множество различных антигенов необозримо велико. Поэтому в ходе развития и жизни организма разнообразие иммуноглобулинов каждый раз создается заново (точно так же, как заново создается любой орган). Происходит это путем комбинирования фрагментов существующих генов. Конкретное антитело обычно не выбирается из наличных иммуноглобулинов, а продуцируется в ответ на конкретный антиген. В стрессовой ситуации, которую вызывает массовое вторжение антигена, включается механизм перестройки иммуноглобулиновых генов: по каким-то не вполне еще понятным правилам генетическая система режет и сшивает фрагменты генов до тех пор, пока не найдет приемлемый вариант - тот, что синтезирует антитело, которое реагирует с вторгшимся антигеном, связывая его. Найденный вариант гена интенсивно размножается (копируется).

Механизм комбинаций работает, но довольно плохо, то есть поставляет антитела, связывающие антигены, но довольно слабо. Поэтому существует еще один механизм - соматический гипермутагенез, который включается после создания нужной комбинации фрагментов. Заключается он в том, что при копировании гены найденного варианта мутируют с огромной частотой (тут каждый тысячный нуклеотид заменяется, тогда как обычно точковый мутагенез в 100 миллионов раз менее интенсивен), так что порождается масса сходных антител, различающихся друг от друга одной аминокислотой или двумя, чем

и достигается точная подгонка антитела к антигену. Конечный вариант гена снова копируется и запоминается иммуногенетической системой организма, то есть наследуется на время жизни особи. Как видим, **ПРИБРЕТЕННЫЙ** признак наследуется!!!

Синтез антител В-лимфоцитами есть создание новой генетической информации, несводимое к случайным ненаправленным вариациям "по Дарвину", причем нужный ген формируется целенаправленно. Тем самым феномен приобретенного пожизненного иммунитета выступает как несомненный факт наследования приобретенного признака, причем наследования на уровне хромосом стволовых клеток, производящих В-лимфоциты (111).

Итак, обнаружены механизмы создания новых генов в ходе клеточного антителообразования и приобретенные наследственные свойства передаются по наследству. Иммуногенез схож не с естественным отбором, а с искусственным. В иммуногенезе сигнал к размножению дает клетке ее антитело, связавшееся с антигеном. Но если подобный механизм целенаправленного отбора полезных мутаций существует для создания генов антител, нет ничего запретного для предположения о том, что он может существовать и для других целей. Но самое интересное состоит в том, что подобные механизмы нагло замалчиваются формальными генетиками и дарвинистами. А недавно три австралийских иммуногенетика написали книгу "Что, если Ламарк прав?" (111). И почему-то все забыли о Лысенко, который об этом говорил в 1948 году.

В 1982 году генетик С. Тонегава обнародовал итоговую работу, а через 5 лет получил Нобелевскую премию за расшифровку механизма направленного мутагенеза. За истекшие более чем четверть века этот великолепный результат не вошел практически ни в одно руководство по биологической эволюции, а на недоуменные вопросы их авторы (и прочие ведущие дарвинисты) спокойно отвечают, что Тонегава лишь подтвердил справедливость принципа случайной изменчивости: и перебор фрагментов, и гипермутагенез идут ненаправленно, случайно. Странно, если подтвердил, да столь красиво, почему бы не включить это в учебники и почему не реабилитировать Лысенко? (111, 117)

10.4. РЕГУЛИРОВАНИЕ МУТАГЕНЕЗА

Доказано, что мутации не являются полностью случайными. Во-первых, мутации распределены не равномерно. Каждый генетический локус характеризуется определенным уровнем изменчивости, т. е. присутствием различных вариантов тех же самых генов аллелей, или вариантов последовательностей ДНК, у разных индивидуумов. Хорошо известно, что разные участки генома мутируют с разной скоростью, причем у каждого участка эта скорость довольно постоянна. Изучение тонкой структуры гена, проведенное на фаге Т4, показало существование большого числа участков внутри гена, способных изменяться (мутировать) с разной частотой под действием различных мутагенов (4).

Во-вторых, одним генам организм "разрешает" мутировать чаще, чем другим. На скорость мутаций влияют эпигенетические факторы наследования (см. Приложение III). Например, метилирование цитозина резко повышает вероятность превращения этого цитозина в тимин, т.е. точечной мутации. Метилированные цитозины становятся "горячими мутационными точками". Метилирование осуществляется специальными ферментами, причем этот процесс, вне всяких сомнений, не случайный, а "осмысленный", контролируемый клеткой. Что это означает? Это означает, что в клетке реально есть механизм, позволяющий осмысленно регулировать вероятность мутирования определенных участков генома. Клетка может управлять мутациями своих генов! (Вот вам и случайные мутации).

В-третьих, обнаружена способность клеток контролировать скорость мутирования (115). Недавно появилось хорошо обоснованное предположение, что в клетках существуют специальные механизмы для целенаправленного увеличения скорости мутаций определенных участков генома (68). Были открыты специальные механизмы, которые заставляют клетку мутировать с увеличенной частотой. Это бывает тогда, когда выживание клеток находится под угрозой (182. С. 154). Уиткин (240. С. 32) в 1967 г. доказал, что мутагенез, который ускоряется под действием стресса (повреждающих факторов) находится под генетическим контролем.

Мутагенез и вариабельность возрастают при неблагоприятных условиях и сохраняются, например, после партеногенеза, быстрее идет поиск нового генотипа, соответствующего новой ситуации. Перемещение генного материала внутри генома также резко активируется при повреждающих воздействиях. То есть мутации

могут быть индуцируемыми самой клеткой. Тем самым природа создала механизм приспособления к быстрой эволюции. Эволюция способности эволюционировать (218. С. 32.) Все под контролем. Клетка может ускорять уровень мутаций, убирая барьеры, созданные для удаления ошибок. Перебор мутаций увеличивает шанс выжить при вредных воздействиях. Увеличенный мутагенез может осуществляться за счет удаления механизмов, ответственных за мечение старой и новой ДНК, например, с помощью метилирования, и за распознавание этих двух двойных цепей ДНК.

Имеются гены-мутаторы, удаление которых ведет к увеличению уровня мутагенеза. Это происходит за счет снижения эффективности функционирования белковых машин, контролирующей правильность копирования и обеспечивающих удаление ошибок. Значит, в норме уровень мутагена очень высок. Об этом говорит и сверхвысокий уровень мутаций в геноме вирусов, что реализуется через геном клеток-хозяев.

Радман (211. С. 966) считает, что существует механизм, который позволяет клетке резко увеличить уровень мутагенеза, когда ее выживание находится под угрозой. Он обнаружил особый СОС (SOS)-белок, синтез которого позволяет клетке начать нелимитированный мутагенез. Концепция, утверждающая, что регуляция генетической стабильности и способности к увеличенному мутагенезу, является чертой всех живых систем, сейчас принята большинством молекулярных биологов (182. С. 35). Радман (211) назвал белки, стимулирующие мутагенез, мутазами.

В бактериях существуют белковые машины, которые активируются СОС-белком. В норме такие машины активируются для того, чтобы обойти такие повреждения, которое раньше не встречалось или оказывается нерепарируемым. Тогда ДНК посредством рекомбинации просто обменивается с гомологичной областью рядом лежащей ДНК. Есть белки, осуществляющие такой обмен. Когда система копирования восстанавливается, восстанавливается также и строгий контроль качества копирования. Этот механизм особенно хорошо изучен на бактериях.

Приобретенные признаки могут передаваться в момент, когда идет усиленный мутагенез, например, при поиске антител, при опасности для вида. Если эволюция регулируется организмом, то, значит, на механизм эволюционирования можно воздействовать и Лысенко прав.

Формальные генетики отрицали возможность наследования благоприобретенных признаков. Морганисты оказались не правыми в том, что приобретенные признаки не наследуются. Наследуются!

То, что мутации могут быть не случайными - ясно показано в статье Голубовского (25): "Открытия в области подвижной генетики показали, что клетка как целостная система в ходе отбора может адаптивно перестраивать свой геном. Она способна ответить на вызов среды активным генетическим поиском, а не пассивно ждать случайного возникновения мутации, позволяющей выжить". О том, что Лысенко прав писал и Флегр (114). Правота Лысенко здесь неоспорима. На мой взгляд - здесь и корень разногласий. Под прикрытием "случайных" мутаций очень легко было не давать практического результата по новым сортам сколько угодно времени.

Сейчас, после многих лет полного забвения, проблема изучения наследования приобретенных признаков вновь поднимается. Свидетельства тому - начавшиеся публикации на эту тему (34). Было открыто эпигеномное наследование. Оказалось, что факторы внешней среды имеют не меньшее, если не большее, значение, чем генетический код. Сам код оказался неточным и одна и та же запись нуклеотидов может давать вследствие сплайсинга и присутствия интронов и экзонов до 60, а то и больше разных вариаций одного и того же белка. Раз так, то о каком точном кодировании может идти речь? Не больше, чем о вероятностном. Как видим, формальная генетика оказалась во многом неверной.

Итак, хотя современная молекулярная биология и отрицает ламаркистское наследование приспособительных изменений, тем не менее, она не может опровергнуть возможность того, что на наследование приобретенных признаков имеет место. Множество фактов подтверждают это. Как видим, и в вопросе наследования приобретенных признаков правота Лысенко несомненна.

ГЛАВА 11. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА И ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЖИЗНИ

«Невозможно решить проблему на том же уровне, на котором она возникла. Нужно стать выше этой проблемы...». (Альберт Эйнштейн)

В данной главе я прослежу, как происходила эволюция взглядов на происхождение жизни на Земле с точки зрения спора между мичуридцами и формальными генетиками и есть ли здесь какие-либо данные, которые могли бы рассматриваться в контексте указанного спора.

Мне кажется, что определенное значение для понимания верны ли догмы формальной генетики (в особенности догмы ген-признак) имеет вопрос о происхождении жизни на Земле. Такое предположение требует разбора современных теорий возникновения жизни на Земле.

Главной задачей эволюции всегда было улучшение точности копирования. Я не буду здесь разбирать теории возникновения Земли и Вселенной – они пока не могут быть проверены экспериментально, да и не нужны в данной книге. Моя задача проще – показать, что жизнь могла возникнуть из неорганических веществ и были ли при ее возникновении предпосылки для формирования связки ген-признак. Я также не буду здесь подробно разбирать теорию креатинизма. Я остановлюсь лишь на современных научных теориях происхождения жизни. Для изложения данного вопроса я воспользуюсь блестящими научно-популярными статьями доктора биологических наук А. Маркова (66, 67).

Итак, первым опровергателем теории креатинизма (идеи, что жизнь создана богом) стал итальянец Франческо Реди (1626 – 1698), заявивший, что, по его мнению, всякий живой организм происходит только от другого живого организма. Но лишь в 1860 г, Луи Пастеру удалось подтвердить идеи Реди. В серии изящных опытов с хитро изогнутыми колбами он показал, что "зарождение" микроорганизмов в стерильном бульоне происходит только в том случае, если их зародыши могут попасть в бульон из воздуха или иным путем. Если преградить путь "зародышам" (оставив при этом доступ воздуху), никакого самозарождения не происходит.

Вначале осознанию идеи самозарождения жизни мешали устоявшиеся взгляды на органические вещества, как на нечто уникальное. Грань между живой и неживой материей казалась непреодолимой. Но затем было доказано, что органические молекулы могут быть синтезированы из неорганических. В 1828 г. Ф.Вёлер синтезировал мочевины, в 1854 г. П.Э.М.Бертло искусственно получил липиды. Наконец, в 1864 г. А.М.Бутлеров открыл реакцию синтеза углеводов из формальдегида.

Впоследствии химики научились получать и многие другие органические вещества из неорганических.

11.1. ГИПОТЕЗЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖИЗНИ

Время появления жизни на Земле точно не известно. Ясно одно: если наша планета когда-то и была безжизненной, то не очень долго. Земля сформировалась 4,5 – 4,6 млрд. лет назад. Жизнь появилась на Земле не позже, чем 3,8 млрд. лет назад. Эпоху РНК-мира некоторые специалисты помещают где-то между 4,3 и 3,8 млрд. лет назад. Согласно палеонтологическим находкам, первая клетка появилась 3–4 млн. лет назад, а эукариоты появились 1,3–1,8 млрд. лет назад (130).

"Какая из трех молекул появилась первой?" – спрашивает А. Марков, а затем отвечает: "Одни ученые говорили: конечно, белки, ведь они выполняют всю работу в живой клетке, без них жизнь невозможна. Им возражали: белки не могут хранить наследственную информацию, а без этого жизнь и подавно невозможна! Значит, первой была ДНК!"

Сейчас общепризнано, что приоритет в вопросе гипотез происхождения жизни принадлежит советскому ученому академику А.И.Опарину, хотя его гипотеза и оказалась неверной. Опарин занимался изучением свойств водно-липидных капель (коацерватов). Он считал, что коацерваты были одним из этапов на пути возникновения жизни. Опарин обнаружил, что при определенных условиях коацерваты могут расти и даже "размножаться" делением. Он предложил, что давным-давно первыми на земле образовались небольшие белки, которые дали начало первичным клеткам, состоящим из белков, так называемым коацерватам. По этой гипотезе, опаринские капли сначала все из себя сформировались, обзавелись мембраной и ферментами, кушать материалистически научились и только потом озаботились вопросом как все это воспроизводить.

В то время, когда гипотеза Опарина была опубликована о роли ДНК и РНК в сохранении информации ещё не знали. Гипотеза была дополнена современными данными уже после возникновения молекулярной генетики и расшифровки строения ДНК.

Модифицированная гипотеза Опарина говорит, что первичны белки, а РНК и ДНК, как механизм передачи информации о белках, вторичны. В связи с работами Опарина в биологии возник ажиотаж,

но потом наступила депрессия, когда комбинаторика показала невозможность самовозникновения в рамках существующей теории. В дальнейшем по ходу эволюции, клетки сумели найти механизм кодирования информации и ее сохранения в виде ДНК.

Данная гипотеза имеет определенные экспериментальные подтверждения. При нагревании сухих смесей аминокислот возникают разветвленные тепловые белки - протеиноиды, имеющие неслучайный состав и порядок мономеров. Богатые лизином протеиноиды (аминокислотные цепи) обладают большим разнообразием слабых каталитических свойств, в том числе литических и синтетических (91).

С Опариным не согласились сторонники первичности ДНК. Они считают, что первыми на Земле появились молекулы ДНК и уже затем белки, следовательно, белки есть способ передачи информации, закодированной в ДНК. Обе модели имели существенные проблемы с объяснением известных фактов. Например, если белки потом передоверили процесс сохранения информации дезоксирибонуклеиновым кислотам, то должны бы существовать хоть какие-то эволюционные свидетельства, что это возможно.

Вот как описывает возникновение жизни на основе ДНК-теории Докинс (28): *"В какой-то момент случайно образовалась особенно замечательная молекула. Мы назовем ее Репликатором. Это не обязательно была самая большая или самая сложная из всех существовавших тогда молекул, но она обладала необыкновенным свойством — способностью создавать копии самой себя. Может показаться, что такое событие вряд ли могло произойти. И в самом деле, оно было крайне маловероятным. В масштабах времени, отпущенного каждому человеку, события, вероятность которых так мала, следует считать практически невозможными. Именно поэтому вам никогда не удастся получить большой выигрыш в футбольной лотерее. Но мы, люди, в своих оценках вероятного и невероятного не привыкли оперировать сотнями миллионов лет. Если бы вы заполняли карточки спортлото еженедельно на протяжении ста миллионов лет, вы, по всей вероятности, сорвали бы несколько больших кушей. На самом деле вообразить молекулу, которая создает собственные копии, вовсе не так трудно, как это кажется сначала, да и возникнуть она должна всего один раз.*

Представьте себе репликатор как форму для отливки или матрицу; как большую молекулу, состоящую из сложной цепи разного рода более мелких молекул, играющих роль строительных блоков. Эти блоки в изобилии содержались в бульоне, окружавшем репликатор. Допустим теперь, что каждый строительный блок обладал сродством к другим блокам одного с ним рода. В таком случае всякий раз, когда какой-нибудь строительный блок, находившийся в бульоне, оказывался подле той части репликатора, к которому у него было сродство, он там и оставался. Прикрепляющиеся таким образом строительные блоки автоматически располагались в той же последовательности, что и блоки репликатора. Поэтому легко представить себе, что они соединялись друг с другом, образуя стабильную цепь, подобно тому, как это происходило при образовании самого репликатора. Этот процесс может продолжаться в форме постепенного наложения одного слоя на другой. Именно так образуются кристаллы. Но две цепи могут также и разойтись, и в таком случае получатся два репликатора, каждый из которых будет продолжать создавать дальнейшие копии.

Более сложная возможность заключается в том, что каждый строительный блок обладает сродством не к таким же, а к другого рода блокам, причем это сродство взаимно. В таком случае репликатор выступает в качестве матрицы для образования не идентичной копии, а некоего «негатива», который в свою очередь вновь создает копию исходного позитива. Для наших целей не имеет значения, относился ли первоначальный процесс репликации к типу «позитив-негатив» или «позитив-позитив», хотя следует отметить, что современные эквиваленты первого репликатора — молекулы ДНК — реплицируются по типу «позитив-негатив». Важно то, что в мир внезапно пришла новая форма «стабильности». Прежде обилия сложных молекул какого-то одного типа в бульоне, по всей вероятности, не было, потому что образование молекул каждого типа зависело от случайного соединения строительных блоков в ту или иную определенную конфигурацию. С возникновением репликатора его копии, вероятно, быстро распространялись по морям, пока запасы молекул, составляющих мелкие строительные блоки, не начали истощаться и образование других крупных молекул не стало происходить все реже и реже. Итак, мы, кажется, получили обширную популяцию идентичных копий. Однако теперь следует сказать об одном важном свойстве любого процесса копирования: оно несовершенно. Случаются ошибки. Я надеюсь, что в этой книге нет опечаток, но при внимательном чтении одну-две вы, возможно, обнаружите. Они,

вероятно, не приводят к серьезным искажениям текста, потому что это ошибки «первого поколения». Представьте себе, однако, что происходило в те времена, когда книгопечатания еще не было и такие книги, как Библия, просто переписывали от руки. Все переписчики, как бы они ни были внимательны, неизбежно делали сколько-то ошибок, а некоторые даже были склонны сознательно вносить небольшие «улучшения». Если бы все они переписывали с одного основного оригинала, то искажения смысла были бы незначительными. Но как только копии начинают делать с других копий, которые в свое время также были сделаны с копий, ошибки накапливаются, и дело принимает серьезный оборот. Мы считаем, что ошибки при копировании — это плохо, и, если речь идет об исторических документах, трудно представить себе примеры, когда ошибки можно было бы назвать улучшениями. Однако, когда при переводе Септуагинты ученые неверно перевели еврейское слово, означающее «молодая женщина», греческим словом, означающим «девственница», в результате чего получилось пророчество «Се Дева во чреве примет и родит Сына», то можно по меньшей мере сказать, что это положило начало чему-то великому. Во всяком случае, как мы увидим, ошибки, допускаемые биологическими репликаторами при копировании, могут привести к реальным улучшениям, и для прогрессивной эволюции жизни возникновение некоторого количества ошибок имело существенное значение. Мы не знаем, насколько точно исходные молекулы репликатора создавали свои копии. Их современные потомки, молекулы ДНК, удивительно добросовестны по сравнению с большинством точнейших механизмов копирования, созданных человеком, но даже они время от времени допускают ошибки, и в итоге именно эти ошибки делают возможной эволюцию. Вероятно, исходные репликаторы допускали гораздо больше ошибок, но в любом случае мы можем быть уверены, что ошибки совершались и что эти ошибки были кумулятивными.

По мере того, как возникали и множились ошибки копирования, первобытный бульон наполнялся не идентичными репликами, а реплицирующимися молекулами нескольких разных типов, «происходивших» от одного и того же предка. Были ли некоторые типы более многочисленны, чем другие? Почти, наверное, да. Одни типы, несомненно, изначально обладали большей стабильностью, чем другие. Среди уже образовавшихся молекул вероятность распада для одних была ниже, чем для других. Молекул первого типа в бульоне становилось относительно больше не только потому, что это логически следует из их большего «долголетия», но

также потому, что они располагали большим временем для самокопирования. Поэтому долгоживущие репликаторы оказывались более многочисленными и, при прочих равных условиях, в популяции макромолекул должно было возникнуть «эволюционное направление» в сторону большей продолжительности жизни. ... Между разными типами репликаторов шла борьба за существование. Они не знали, что они борются, и не беспокоились об этом; борьба происходила без недобрых чувств, да и, в сущности, вообще безо всяких чувств. Но они боролись в том смысле, что любая ошибка копирования, в результате которой создавался новый, более высокий уровень стабильности или новый способ, позволяющий снизить стабильность противников, автоматически сохранялась и размножалась. Процесс совершенствования был кумулятивным. Способы повышения собственной стабильности или снижения стабильности противников становились более изощренными и более эффективными. Некоторые из репликаторов могли даже «открыть» химический способ разрушения молекул противников и использовать освобождающиеся при этом строительные блоки для создания собственных копий. Такие прото-хищники одновременно получали пищу и устраняли своих конкурентов. Другие репликаторы, вероятно, открыли способ защитить себя химически или физически, отгородившись белковой стенкой.» (конец цитаты)

Модель происхождения жизни из ДНК имеет ряд серьезных проблем. 1. На сегодняшний день механизмы передачи информации с белка на дезоксирибонуклеиновую кислоту неизвестны науке. 2. ДНК-модель происхождения жизни имеет очень серьезные проблемы с вероятностью. По подсчетам математиков, вероятность того, что сразу образовались последовательности нуклеотидов, кодирующие несколько десятков белков, исчезающе мала.

Здесь имеется типичная проблема курицы и яйца. Жизнь началась не с яйца, не с примордиальных генов, а организм не есть машина, чтобы умножать количество ДНК. Гипотеза Опарина же утверждает, что жизнь началась с коацерватов, то есть примитивных белков, то есть с курицы. Оказалось, что истина лежит посередине – только РНК может выполнять сразу обе главные жизненные задачи – и хранение информации, и каталитическую работу. Именно поэтому общепризнанной в настоящее время является рибонуклеиновая гипотеза происхождения жизни. Хотя РНК поначалу казалась ученым какой-то третьей лишней. В принципе было известно, что она выполняет роль посредника между ДНК и белками, то есть

информация генетическая переписывается с ДНК на РНК, а потом РНК служит матрицей для синтеза белка.

11.2. РИБОНУКЛЕИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЖИЗНИ

Первым, кто сформулировал по настоящему научную теорию возникновения жизни на базе РНК, был итальянский ученый Барбиери, работавший в Западном Берлине. Именно логика его доказательств, изложенная им в статье 1981 г. (130), сейчас цитируется во всех учебниках клеточной биологии, но почему-то без указания на его приоритет. Суть данной мегамодели происхождения жизни состоит в том, что первыми возникли не белки и не ДНК, а рибонуклеиновые кислоты. Начало жизни положила именно самовоспроизводящаяся молекула типа РНК. Согласно Барбиери, любая живая система может рассматриваться как двойственная система, состоящая из генотипа и фенотипа. Интеграция этих двух систем в одну есть результат миллионов лет эволюции. Это не результат единичного события – самосборки. На самом деле, между белками и ДНК имеется посредник в виде РНК. Существующие рибозимы можно рассматривать как реликты 'мира РНК', раннего периода биохимической эволюции, когда белки еще не получили такого распространения и не приобрели такого значения, как в последующие периоды.

Идея о роли РНК в возникновении жизни на Земле ведет свой счет с публикаций Увоесе (241, 242), который первым предположил, что взаимодействие между алластерической петлей рРНК и тРНК является главным в синтезе белка и что рРНК и тРНК являются активными компонентами синтеза белка, а не пассивными элементами. Действительно, цепи РНК способны сшивать молекулы аминокислот в цепь. Это молекулярная машина трансляции, перевода на другой химический принцип. Согласно Увоесе, первая клетка делала массу ошибок при копировании информации.

В отличие от Увоесе Барбиери (130) предположил, что самые важные события во время возникновения жизни произошли на доклеточном этапе. Всю историю возникновения жизни на Земле Барбиери делит на стадию химической эволюции, которая началась с момента отвердения земной коры и период клеточной эволюции, который начался после возникновения первой клетки. Во время начального периода спонтанно возникли макромолекулы, которые дали начало координированным макромолекулярным системам, которые имели черты примитивных клеток.

Барбиери (130) приводит такую аналогию со своей гипотезой. Предположим, пишет он, что роботы, взяли верх над человечеством и удалили с Земли не только человеческую расу, но и все другие формы жизни. Земля стала стерильной планетой и компьютеры-роботы используют ее минералы для питания, починки и воспроизводства самих себя. Оказалось, однако, что Земля не может обеспечить неограниченный рост популяции роботов, что ведет к возникновению естественного отбора и к эволюции по направлению ко все более высоким типам роботов. В конце концов, это ведет к тому, что у роботов возникает наука и они начинают задавать себе философские вопросы, как же мы возникли. Среди роботов возникают две школы, касательно того, что возникло в начале, примитивные программы или примитивные компьютеры. Но если следовать логике, то они должны прийти к выводу, что их создало что-то другое, но они не могут найти ответ, так как железо и программа это все, из чего они сделаны.

11.3. ОБРАЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ОБОЛОЧЕК

Но рано или поздно преджизнь должна была обзавестись собственными оболочками – перейти от доорганизменного уровня к организменному. Идеальным материалом для таких оболочек являются липиды, молекулы которых способны образовывать на поверхности воды тончайшие пленки. Если взболтать такую воду, в ее толще образуется множество мелких пузырьков – водяных капелек, покрытых двухслойной липидной оболочкой (мембраной). Эти капельки проявляют интересные свойства, которые делают их похожими на живые клетки. Например, они способны осуществлять обмен веществ.

Липидные мембраны обладают избирательной проницаемостью: одни молекулы сквозь них проходят, другие – нет. Благодаря этому одни вещества втягиваются в каплю, другие выводятся, третьи – накапливаются внутри. Правда, для того, чтобы это происходило постоянно, одних мембран недостаточно. Нужно еще, чтобы внутри капли одни вещества превращались в другие, а для этого там должны находиться катализаторы – белки или РНК.

Первые коацерваты могли образоваться самопроизвольно из липидов, синтезированных абиогенным путем. Впоследствии они могли вступить в симбиоз (взаимовыгодное сожительство) с "живыми растворами" – колониями самовоспроизводящихся

молекул РНК, среди которых были и рибозимы, катализирующие синтез липидов. Подобное сообщество уже можно назвать организмом. У всех живых существ до сих пор в синтезе липидов важнейшую роль играет кофермент А, представляющий собой не что иное, как модифицированный рибонуклеотид. Это – еще одно напоминание об РНК-мире.

Камнем преткновения для теории РНК-мира в течении некоторого времени была неспособность молекул РНК эффективно взаимодействовать с липидными мембранами. Недавно, однако, было показано, что комплексы из нескольких разных молекул РНК и ионов кальция способны не только прикрепляться к мембранам, но и регулировать их проницаемость.

В дальнейшем РНК-организмы приобрели два важных усовершенствования. Во-первых, они научились катализировать синтез аминокислотных полимеров – сначала коротких пептидов, а затем и длинных белков. Эти вещества стали для РНК-организмов универсальными помощниками, справляющимися с большинством биологических "работ" гораздо лучше, чем рибозимы. Симбиоз РНК и пептидов, вероятно, начал складываться задолго до появления настоящей клетки и генетического кода. Напоминают об этом этапе недавно открытые комплексы из небольших молекул РНК и пептидов, выполняющие множество регуляторных функций, а также строение некоторых важных молекул, таких как кофермент А – рибонуклеотид с прикрепленным к нему пептидоподобным "хвостом".

Поначалу РНК-катализ белкового синтеза, скорее всего, не был строго специфичным: последовательности аминокислот из раза в раз воспроизводились не точно, а лишь приблизительно. Поскольку точность в данном случае резко повышала стабильность живой системы, естественный отбор способствовал выработке все более специфичных каталитических систем. Дело кончилось возникновением универсальной системы специфичного синтеза любого требуемого пептида. Это и был генетический код вкупе с комплексом рибозимов, необходимых для его прочтения.

Чтобы два рибонуклеотида соединились вместе, к одному из них должен быть присоединен дополнительный фосфат (или сразу два). Получившаяся молекула - рибонуклеотид с лишним фосфатом - содержит в себе большое количество энергии. Эта энергия, при наличии подходящих катализаторов, может быть использована для

выполнения разных полезных "работ". В том числе для соединения двух рибонуклеотидов в одну молекулу – маленькую РНК.

Рибонуклеотиды с дополнительными фосфатами первоначально использовались, скорее всего, только как "строительные кирпичики" при синтезе РНК. Кирпичики, надо сказать, очень удобные – ведь они включают в себя не только строительный материал, но еще и энергию, необходимую для выполнения строительных работ! Впоследствии они стали использоваться для тысяч других важных дел – везде, где для выполнения какой-то работы требуется энергия. Все живое и по сей день пользуется фосфорилированными рибонуклеотидами как универсальными поставщиками энергии при выполнении энергоемких задач. Самая известная из этих "энергетических" молекул – АТФ (аденозинтрифосфат). Это обычный рибонуклеотид, к которому присоединены два дополнительных фосфата. АТФ – одновременно и источник энергии для множества энергоемких реакций, и один из кирпичиков для синтеза РНК.

Так земная преджизнь нашла универсальное решение сразу двух задач: запасания энергии в удобной форме и синтеза РНК – главных молекул жизни. Между прочим, другие ключевые "энергетические" молекулы живой клетки – НАД, НАДФ и ФАД – представляют собой пары сцепленных рибонуклеотидов (одного стандартного и одного "неклассического"). Это еще одно наследие РНК-мира".

Вторым указанием на роль РНК в происхождении жизни является тот факт, что цепи ДНК, на которых синтезируются рРНК, являются очень консервативными в эволюции и почти одинаковы у всех видов. Это след их древнейшего происхождения (130, 242).

Рибонуклеиновые кислоты сформировали рибосомы и дали начало белкам и потом стали использовать паразитную ДНК в качестве носителя информации. Из РНК-мира уже возникли организмы, где есть ДНК, есть белки и РНК.

Есть несколько косвенных свидетельств того, что в древности жизнь была построена на основе РНК. Например, рибосомная РНК и транспортная РНК могут делать ту же работу, что и белки. Эти РНК отвечают за то, чтобы правильно считать информацию, которая записана в информационной молекуле РНК, которая была считана с гена, то есть с ДНК. Рибосомы, синтезирующие белок, сделаны из рибосомной РНК. Белки там тоже есть, но основу составляет

рибосомная РНК. А ведь здесь мог бы работать белок и, наверное, более эффективно. Функцию транспортной РНК ведь тоже мог бы выполнять белок.

РНК может заменить ДНК - это и раньше было известно, потому что были известны РНК вирусы. Как я уже писал выше, есть вирусы, у которых хранителем наследственной информации служит РНК.

В середине 80-х годов были обнаружены так называемые рибозимы, то есть, молекулы РНК, которые катализируют химические реакции. Другими словами, оказалось, что некоторые молекулы РНК могут фактически заменять белки, могут выполнять активную работу, в частности, могут выполнять каталитические функции, работать катализатором.

После же открытия ферментов, сделанных из РНК, стало ясно, что РНК могут заменить собой и ДНК, и белки. Следовательно, теоретически возможен организм, в котором нет ни белков, ни ДНК, а есть только РНК. Следовательно, на определенном этапе жизнь на Земле могла состоять из РНК-организмов. Но для этого РНК организмы должны были иметь способность самовоспроизводиться.

11.4. КАКОЙ БЫЛА ПЕРВАЯ РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КЛЕТКА?

Если синтезировать случайным образом много белков и сделать из них искусственную клетку, то во-первых, большинство белков не будут обладать каталитическими свойствами. Во-вторых, при синтезе большая часть их мРНК будет гибридизирована другими мРНК и склеена и не сможет участвовать в синтезе белка на рибосомах.

Одним из подходов в решении вопроса о том, как родилась жизнь, является эксперименты по созданию полностью искусственных клеток. Причина в том, что любые попытки уменьшить геном бактерии, убирая не самые необходимые гены, для того, чтобы оставить только минимальные и достаточные компоненты генома, заканчиваются на этапе, когда в минимизированной бактериальной клетке остается сотни генов и тысячи различных белков и других молекул (226). Следовательно, набор генов и белков в современных даже бактериальных клетках есть продукт длительной эволюции, когда первоначальные механизмы были утрачены всерьез и навсегда. С другой стороны, данные эксперименты вносят

свою лепту в поддержку идеи о РНК как начале всего живого. Поэтому начинать надо с самого начала и создавать искусственную клетку без участия белков.

В состав РНК входит четыре азотистых основания: аденин, урацил, гуанин и цитозин; соответственно, существует четыре вида рибонуклеотидов. Азотистые основания могли синтезироваться из неорганических молекул (таких, как CO, HCN и NH₃) еще в протопланетном облаке. Их находят и в метеоритах. Третья - сахар рибоза – образуется в ходе автокаталитической реакции Бутлерова.

Исходя из современного уровня знаний можно полагать, что для того, чтобы сделать искусственную клетку, надо чтобы РНК была способна служить матрицей на которой происходит заключенной в цепи ее нуклеотидов информации и требуется вторая молекула, которая бы пришивала нуклеотиды к растущей копии на основе информации в РНК. Это может быть та же самая РНК, если ее концы обладают способностью катализировать реакцию пришивания нуклеотидов к растущему концу новой РНК. Сначала конец свертывается и делает дело, копируя начало, а потом начало свертывается и продолжает копирование, подхватывая эстафету у работавшего ранее конца РНК, свернутого чтобы получить фермент.

Жизнь возникает, если имеются 2 компонента реплицирующейся системы: 1. Запись информации на некоем носителе. 2. Трехмерная структура, в которой она располагается. Но молекулы РНК-копирователя не являются живыми по двум причинам. 1. Единственная молекула не может копироваться, так как она не может быть одновременно тем, что копируют и тем, который копирует. Поэтому реакция копирования требует наличия 1) копирователя и 2) молекулы, которую копируют, например, РНК в линейном виде (226).

Что же требуется для организма, состоящего из РНК и который можно было бы назвать живым? 1. Что такое автономная репликация копирование. Это непрерывный рост и деление, который основан на поступлении малых молекул и энергии и он не должен был быть зависимым от наличия продуктов предшествующей живых систем, таких как белки и ферменты.

2. Чтобы РНК жизнь работала, надо, чтобы катализаторы, включающие только пурин, должны уметь синтезировать пиримидины. РНК-катализаторы представляют собой проблему

курицы и яйца. Первая молекула репликазы (то есть молекулы, которая снимала копию другой молекулы) не могла сделать сама себя. Первая молекула РНК катализатора, которая синтезировала пиримидины, не могла синтезировать молекулы, из которых она состояла. Поэтому многие предполагают существование пре-РНК мира, который дал начал РНК-миру, по-видимому, путем содействия синтезу РНК мономеров и олигомеров, что затем требовалось для перехода к РНК миру.

По мере перехода к РНК миру, молекулы РНК должны были научиться делать свои собственные нуклеотиды. Концентрация нуклеотидов в самом начале жизни была очень низкая.

3. Наконец, для того чтобы реакция копирования РНК шла успешно требуется отгородиться от внешней среды, либо иметь высокую концентрацию нуклеотидов. Это может быть реализовано путем создания маленьких сфер, сделанных из двойного слоя липидных молекул, где гидрофобные, не смачиваемые водой концы молекул ввернуты внутрь двойного слоя, а наружу торчат только те концы липидных молекул, которые смачиваются водой. Для того, чтобы такая гипотетическая система работала, надо, чтобы внутри такой окруженной двойным липидным слоем капельки имелись не только РНК, РНК-полимеризатор и нуклеотиды, но и сделанные из РНК катализаторы, способные синтезировать на основе имеющихся липидов новые липиды или просто способные синтезировать липиды вновь (без наличия матрицы, то есть *de novo*) (226).

Оказывается, в природе существуют и липиды, пригодные для таких целей. Они способны в условиях близких к таковым, какие существовали в очень давние времена, близким к природным, образовывать маленькие сферы. Эти сферы могли сливаться и разделяться. Тем самым нуклеотиды могли бы доставляться к липидным капелькам с РНК и нуклеотидами внутри мелких пузырьков и доставка других липидов шла бы за счет такого же слияния (226).

11.5. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНИ В ПРОБИРКЕ

Процесс эволюции РНК был смоделирован в пробирке. Оказалось, что РНК вполне себе эффективно эволюционирует, ферментативные активности создает. В принципе, возможен полноценный живой организм, не имеющий ни белков, ни ДНК, в котором все функции выполняются только молекулами РНК. Конечно, ДНК лучше

справляется с задачей хранения информации, а белки – с "работой". Только РНК и ДНК в настоящее время могут рассматриваться как генетический материал для целей практического воспроизведения эволюции в пробирке. Так появилась теория РНК-мира, согласно которой первые живые организмы были РНК-организмами без белков и ДНК. Первым прообразом будущего РНК-организма мог стать автокаталитический цикл, образованный самовоспроизводящимися молекулами РНК – теми самыми рибозимами, которые способны катализировать синтез собственных копий.

Теория РНК-мира, предложенная Барбиери (130), очень быстро, как говорит А. Марков (66), "обрастает" экспериментальными данными. Химики научились получать рибозимы чуть ли не с любыми желаемыми характеристиками (для этого синтезируют огромное количество разных РНК со случайной последовательностью нуклеотидов, а затем просто отбирают из них молекулы с нужными свойствами). Получены рибозимы, РНК, катализирующие синтез нуклеотидов, присоединение аминокислот к РНК и другие биохимические процессы. Стирая грань между живым и неживым, уже растут на искусственных средах в лабораториях новые объекты – колонии размножающихся молекул РНК, способные к тому же синтезировать белки.

Недавно американский ученый Бартель из MIT из случайной последовательности нуклеотидов РНК "эволюционировал" РНК-овую матрице-зависимую РНК-лигазу. Потом он эту лигазу научил одиночные нуклеотиды по матрице присоединять. Потом он "сэволюционировал" РНК-зависимую РНК полимеразу из РНК в пробирке. Это доказано в масштабах пробирки и нескольких дней реакции. Что уж и говорить о планетарных масштабах и сотнях миллионов лет! А реально масштабы не планетарные, а вселенские. Комбинаторика вполне согласна с экспериментальными данными.

Снова послушаем А. Маркова (66): *"Химики синтезируют случайные молекулы РНК, состоящие из случайных последовательности букв-нуклеотидов в огромном количестве, а потом проводят отбор по интересующему их свойству. Например, хотят получить молекулу РНК, которая бы крепко связывалась с атомами железа. В эту смесь полученных молекул опускают железную палку, вынимают, кто прилип, тот нам и нужен. Таким образом, можно фактически любое заданное свойство выбрать. Потом можно в несколько циклов, то есть выбрать те молекулы, которые лучше всего справились с*

поставленной задачей, и в них вносить изменения, чтобы еще лучше подогнать это свойство, усилить эту функцию, добиться оптимального результата. Вот таким способом удалось вывести рибозимы (молекулы РНК, обладающие каталитическими свойствами – С.М.), которые катализируют синтез РНК чуть-чуть, но это было не совсем, то хотелось получить фермент, который реально делает копию, копирование. Ферменты с такой функцией называются РНК-полимеразы, они на матрице одной молекулы РНК синтезируют другую и комплементарную, считывают. В конце концов, удалось изготовить такой рибозим, но с очень большим трудом. Его собрали из нескольких молекул РНК, не одну, а несколько пришлось объединить. Но все-таки показали, что принципиальная возможность есть. А сейчас уже добились того, что живут, растут сами как в колонии микроорганизмов в колонии молекулы РНК в пробирке. Правда, это не чистые РНК-организмы, а это симбиоз с белками, потому что эти РНК кодируют некие белки-ферменты, сами их синтезируют, а уже эти белки осуществляют размножение молекул РНК, но все равно какая-то искусственная РНК-белковая жизнь получается".

Глюкозидная связь между нуклеотидным основанием и рибозой, кажется, является наиболее трудной ступенью для синтеза в предбиотическом нуклеотидном синтезе (131). В живых клетках не обнаружилось молекул РНК, которые способны были бы катализировать синтез собственных копий. Тогда стали пытаться получить их искусственно. Сейчас научились при помощи метода искусственной эволюции получать самые разнообразные молекулы РНК с самыми разными функциями.

Начаты работы по перебору случайных последовательностей нуклеотидов, образующих цепи РНК на предмет указанных свойств, необходимых для возникновения жизни. И уже есть первые подтверждения, того, что указанная гипотеза возникновения жизни имеет право на существование. Случайным образом синтезировались короткие последовательности нуклеотидов с помощью той же самой реакции, что используется белковыми ферментами, которые катализируют полимеризацию РНК. В лабораториях уже сделаны успешные попытки синтезировать на основе натуральных, то есть имеющих в природе, цепочек РНК, участвующих в сплайсинге. Для этого синтезируют случайным образом молекулу РНК. Такие РНК цепочки после ряда мутаций оказались способными к репликации, хотя реакция и шла медленно (131).

Выяснилось, что, начиная с самого раннего этапа развития каких-то коротких кусочков РНК в разных условиях, уже ничего не получается, если у этих молекул РНК нет возможности друг с другом обмениваться кусками, соединяться, разъединяться (67).

Как пишет Марков (67), *"в теории РНК-мира до недавнего времени была большая проблема, РНК очень плохо взаимодействует с липидными мембранами, не хотят с ними соединяться, вступать в какие-то комплексы. И было непонятно, как мог существовать окруженный мембраной РНК-организм. Тем не менее, решили исследователи эту задачу, оказалось, что все дело в ионах металлов, которые образуют комплексы с молекулами РНК. Это резко расширяет возможности рибозимов и активных молекул РНК. Мы знаем, что в древнем океане было гораздо больше, чем сейчас растворено всяких редких металлов, ионов, таких как вольфрам, например, которых сейчас очень мало, но раньше было гораздо больше, кобальт, молибден, и ионы этих металлов, образуя комплексы с различными молекулами РНК, резко расширяют их возможность"*.

Катализаторы из РНК, РНК-ферменты, имеют высокую активность в присутствии высоких концентраций двухвалентных ионов. Оказалось, что соединяясь с ионами кальция, молекулы РНК могут образовывать устойчивые соединения с липидными мембранами и даже могут определенным образом регулировать проницаемость этих мембран. Это все тоже экспериментально воспроизводится (67).

В мире РНК ферменты, образованные цепями РНК, должны быть ответственными за синтез нуклеотидов. Например, в ядре позвоночных сплайсинг производится специальными олигокомплексами сплайсеосомами, которые по размеру почти равны рибосомам. Эти комплексы содержат большей частью белки, но также включают на различных стадиях РНК. Но эти сРНК не обнаруживают каталитической активности.

В пробирке была сделана попытка синтезировать настоящую репликазу РНК. Был проведен эксперимент по отбору коротких молекул РНК, которые создавались случайным образом. Было протестировано 10 в 14 степени вариантов коротких молекул РНК, производных от молекул РНК, участвующих в сплайсинге, на

предмет их способности осуществлять полимеризацию РНК, удлинение молекул РНК.

Было обнаружено 4 различных реакции, но ни одна не была способна сшивать короткие цепочки РНК или удлинять цепочку путем присоединения отдельных нуклеотидов. Однако найдены короткие молекулы РНК, способные осуществлять реакции, которые используются в сплайсинге – там имеется 4 типа саморазрезающих последовательностей нуклеотидов, то есть способные разрезать цепи других нуклеотидов той же РНК. Кроме того, были изолированы цепочки РНК, которые способны осуществлять совершенно новую, неизвестную ранее биохимическую реакцию, так называемую реакцию трансэстерификации, но она совершенно другая, чем та, которая осуществляется с помощью белков.

Недавно была промоделирована эволюция молекул РНК, обладающих каталитическими свойствами. Для воспроизведения процесса эволюции ученые выбрали не очень длинные молекулы РНК, которые не очень эффективно катализировали собственное размножение. Через 70 часов эволюции *in vitro* молекулы стали выполнять свои функции в 90 раз эффективнее. Как пишут в Ленте.ру, *"Эксперимент проводился по следующей схеме. В реакционной смеси, где размножались РНК, содержался флуоресцентный краситель, который встраивается в новосинтезированные цепи РНК, однако не взаимодействует с отдельными нуклеотидами. Флуоресценция реакционной смеси постоянно измерялась. При ее усилении в 10 раз из смеси отбиралась аликвота (небольшое количество) и переносилась в пустую емкость. К аликвоте добавляли свежие реагенты, необходимые для размножения молекул: нуклеотиды и фермент, обеспечивающий синтез цепи. Таким образом ученые моделировали процесс отбора. При наличии большого количества реагентов все молекулы РНК "выживают" и размножаются. В условиях недостатка реагентов преимущество получают молекулы, которые способны наиболее эффективно катализировать собственное размножение, а значит - увеличивать число копий самих себя. Изначально все молекулы РНК имели одинаковую последовательность нуклеотидов. Однако при синтезе новых цепей фермент делает ошибки. Соответственно, "дочерние" молекулы не всегда являются точными копиями "родительских". Некоторые мутации новосинтезированных цепей никак не влияют на их функции, некоторые увеличивают эффективность синтеза, а некоторые, напротив, уменьшают. В условиях недостатка реагентов преимущественно размножаются те*

молекулы, мутации в которых увеличили эффективность их "работы". Соответственно, число таких мутантных молекул растет. Число тех молекул, которые недостаточно эффективно катализируют свое размножение, не изменяется. Шансы таких молекул попасть в число "счастливчиков", которых заберут из истощенной смеси, все время уменьшаются. Всего ученые провели 500 этапов отбора. Проанализировав молекулы, "дожившие" до последнего этапа, они обнаружили, что в них накопилось 11 мутаций, которые тем или иным образом увеличивали эффективность синтеза".

Для РНК-ферментов труднее, чем для белков использовать низкомолекулярные субстраты. Белки гораздо более эффективные катализаторы, чем молекулы РНК. Однако только РНК может служить матрицей, которая сохраняет информацию и ее передачу и как катализатор, который полимеризует РНК цепи и копирует свою собственную последовательность (131). В мире РНК молекулы РНК должны были бы сами хранить наследственную информацию и функционировать и как катализаторы, регулирующие метаболизм (226).

Вторым крупным усовершенствованием РНК-организмов было приобретение ДНК. Молекулы ДНК более устойчивы, чем РНК, и потому являются более надежными хранителями наследственной информации. Платой за стабильность стала неспособность молекул ДНК сворачиваться в глобулы и выполнять какие-либо активные действия. Изначально ДНК, скорее всего, была чем-то вроде покоящейся фазы в жизненном цикле самовоспроизводящихся колоний РНК, и лишь много позднее она стала основным носителем наследственной информации (66, 67).

По мнению Барбиери (130), изначально ДНК была не более, чем загрязнением РНК. Однако она оказалась идеальным паразитом и, в конце концов, взяла на себя функцию хранения информации – часть функций первичной клетки по сохранению информации была необратимо передана ДНК. Данная модель объясняет, почему в ДНК только 5% нуклеотидных последовательностей кодируют белки, а остальное является шумом, она снимает вопрос вероятности. Тем самым гипотеза Увессе-Барбиери снимала возражения к гипотезам первичности белков и гипотезе первичности ДНК.

Каждые три нуклеотида в молекуле ДНК кодируют одну аминокислоту в молекуле белка. Сейчас никто не знает, как именно

появился генетический код. Известно, что он одинаков у всех живых организмов. Скорее всего, в начале генетический код был неполным, нечетким, неточным. Катализ был не точный, а приблизительный. Генетический код возник один раз, все ныне живущие организмы унаследовали именно этот генетический код. Нельзя исключить, что были и другие варианты, но они не дожили до наших дней (67).

11.6. ГДЕ ВОЗНИКЛА ПЕРВАЯ ЖИЗНЬ?

Важным является вопрос, а где же возникла первая жизнь. Судя по концентрации ионов внутри цитоплазмы у большинства современных клеток, первая протоклетка — предшественник полноценной клетки, могла образоваться в «лужице» с дождевой водой. Как я уже писал выше, основным ионом цитоплазмы является калий, который мог в достаточных количествах присутствовать в глинистых почвах.

Вот как описывает этот процесс доктор биологических наук А. Марков (66): " Все живые организмы дискретны в пространстве и имеют наружную оболочку. Трудно представить себе живое существо в виде туманного облачка или раствора. Однако поначалу преджизнь существовала именно в виде растворов. Чтобы не раствориться окончательно, не рассеяться в водах древних водоемов, "живые растворы" должны были ютиться в крошечных полостях, которые часто встречаются в минералах. Это тем более удобно, что некоторые минералы (например, пирит) являются неплохими катализаторами для многих биохимических реакций. Кроме того, поверхность минералов могла служить своеобразной матрицей, основой, к которой прикреплялись молекулы РНК. Упорядоченная структура кристаллов помогала упорядочить и структуру этих молекул, придать им нужную пространственную конфигурацию.

11.7. КТО ТЫ, НАШ ОБЩИЙ ПРЕДОК?

Большую часть сведений об эволюции эукариотических клеток и их органелл, внутри этих клеток я взял из коллективной монографии под редакцией Джекели (178), который в своих главах постоянно подчеркивает: идея о том, что простой организм – примитивный организм, не верна. Пример – микроспоридия, паразит, который является наиболее простым эукариотом, однако он произошел из более сложных простейших.

У всех живых существ на Земле один и тот же генетический код, принципиально одно и то же строение рибосом, транспортных РНК и многие другие молекулярные особенности одинаковые у всех без исключения форм жизни. Это дает основания ставить вопрос об общем предке всех живых организмов. Как пишет А. Марков (67), среди биологов идут большие споры по поводу того, какой образ жизни вел этот первый организм–всеобщий предок, как он жил, какой у него был обмен веществ, как он получал энергию. Очень быстро этот предок дал начало двум ветвям жизни, так называемые бактерии и археи - две основных группировки прокариотов, то есть безъядерных организмов.

Как шел отбор белков, как шел отбор функций? По отбору этих основных свойств клеток можно судить об эволюции организмов. Есть специальные компьютерные программы, строящие линии эволюции белка. Это так называемый молекулярно-филогенетический анализ, то есть построение эволюционных деревьев на основе сравнения геномов современных микроорганизмов. Строя такие деревья, сейчас для этого существует хорошие, надежные, мощные компьютерные программы, можно понять, в каком порядке появлялись разные группы, в каком порядке происходили ответвления. И таким образом можно понять, кто появился раньше, кто позже и кто первым. Особенно полезным оказался филогенетический анализ высококонсервативной субъединицы рибосомальной РНК (130).

С большой вероятностью первыми были метаногенные археи - это такие микроорганизмы, которые по сей день живут везде, где нет кислорода, но есть такой хороший восстановитель, как молекулярный водород, например. Эти метаногены живут, в частности, в кишечнике, там, где закапываются свалки, они заводятся под землей в бескислородных условиях, производят метан. Тает вечная мерзлота в Сибири, они там тут же заводятся, начинают производить метан, в болотах и так далее. Так вот метаногенные археи, помимо того, что они, на основании данных по сравнительной геномике, хорошие кандидаты на роль первых организмов, они еще по своей экологии хорошие кандидаты, потому что им ничего не нужно, кроме самых простейших химических соединений для жизни (67, 130).

Есть гипотезы, что прокариоты и эукариоты произошли от общего предка, но сейчас они мало популярны. Согласно так называемой

основной гипотезе возникновения жизни по Увоесе (Woese, по имени автора), Археозои и Эукариоты считаются сестрами, возникшими почти в одно и то же время, а бактерии возникли первыми. Около 1,5 млрд. лет назад в мире, населенном прокариотами, появились эукариоты (130, 178).

Рибосомы были образованы природой в ходе эволюции очень давно и потом практически не менялись. Рибосомы прокариотов и эукариотов разнятся. Они не могут заменить друг друга – природа не повторяется. Они разнятся даже по размеру. Общий предок имел рибосомы промежуточные для про- и эукариотов. Молекулярный вес 70S рибосом прокариотов составляет 2 000 000 Дальтон, а молекулярный вес 80S рибосом в эукариотических клетках превышает 4 млн. Дальтон (единица измерения массы, равная по весу атому водорода), но до сих пор точность трансляции в первом типе рибосом выше (130). Молекулярная масса рибосом, выделенных из гороха, морского ежа, курицы и мыши, равна 3,9, 4,1, 4,3 и 4,5 млн. Дальтон соответственно (140). Рибосомы от разных видов эукариотов могут иметь отличающиеся друг от друга белки, но они синтезируют белки с той же самой точностью.

Почему нет эукариотов с рибосомами 70S? Видимо, такие эукариоты не могли переместить мелкие рибосомы из ядра в цитоплазму. С другой стороны, прокариоты в 80S рибосомами могли выжить, но они страдали при конкуренции с обычными прокариотами и вымерли. Прокариоты и эукариоты жили в симбиозе более миллиона лет и не обменивались своими рибосомами (130). Барбиери (130) считает, что рибосомы 70S произошли от рибосом 80S или обе произошли от единого общего предка, например 90S рибосомы. Но эта гипотеза требует тщательной проверки.

11.8. СИМБИОЗ С БАКТЕРИЯМИ ПРИВЕЛ К ОБРАЗОВАНИЮ МИТОХОНДРИЙ

Гипотеза о симбиотическом происхождении митохондрий была предложена в 1905 г., когда русские учёные К. Мережковский и А. Фаминцын выдвинули гипотезу о ведущей роли симбиоза в прогрессивной эволюции органического мира (гипотеза симбиогенеза), рассматривая, например, хлоропласты цветковых растений как видоизменённые симбиотические водоросли. В настоящее время она получила подтверждение на основе генетического анализа.

Ныне уже почти ни у кого не вызывает сомнения, что митохондрии и пластиды есть результат захвата из внешней среды прокариотических организмов и их адаптации к жизни внутри хозяина. Согласно современной симбиотической гипотезе, пластиды (места локализации хлорофилла и выработки химической энергии из энергии лучей солнца) произошли от цианобактерий (археобактерией), а митохондрии от альфа протобактерий иначе называемых пурпурными бактериями.

В пользу симбиотического происхождения митохондрий и пластид свидетельствуют следующие факты. Митохондрии и пластиды имеют две полностью замкнутые мембраны. При этом внешняя сходна с мембранами вакуолей, внутренняя — бактерий. Обе органеллы размножаются бинарным делением (причем делятся иногда независимо от деления клетки), никогда не синтезируются *de novo*. Их генетический материал представлен сравнительно небольшой (около 16,5 тысяч пар нуклеотидов) замкнутой в кольцо ДНК, не связанной с гистонами (по доле нуклеотидных пар Г-Ц ДНК митохондрий и пластиды ближе к ДНК бактерий, чем к ядерной ДНК эукариот). Митохондрии и пластиды имеют свой аппарат синтеза белка — рибосомы и др. Их рибосомы прокариотического типа — с величиной скорости осаждения, равной 70S. Их рРНК по строению близки к бактериальной. Некоторые белки этих органелл похожи по своей первичной структуре на аналогичные белки бактерий и не похожи на соответствующие белки цитоплазмы.

Археозоа – это первично безмитохондриальная клетка, которая возникла в бескислородной среде 2,3 млрд. лет назад, перед Великим Кислородным Событием, небольшим по продолжительности периодом времени, когда на Земле резко увеличилась концентрация кислорода в атмосфере. Все амитохондриальные виды эукариотов являются не примитивными предшественниками, а высоко специализированными видами, как, например, микроспоридия. Гидрогеносомы и митосомы являются органеллами, которые в процессе эволюции произошли от митохондрий.

11.9. КАК ОБРАЗОВАЛИСЬ ОРГАНЕЛЛЫ КЛЕТОК ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ?

Эукариотические клетки имеют химерную природу, обладая свойствами археобактерий и бактерий и плюс некоторыми специфическими свойствами. Общий предок эукариотов уже имел митохондрии и цитоскелет. Именно приобретение митохондрий (а

не ядра) было ключевым моментом в становлении эукариот. Именно внедрение в цитоплазму митохондрий позволило начать дифференцировку плазматической мембраны и ее деление на два участка. Один – с холестролом, жидко-кристаллический. Другой – упакованный хаотично (178).

Происхождение ядра описывается тремя гипотезами.

1. Симбиотическая гипотеза
2. Образование вновь из везикул.
3. Образование из выростов плазматической мембраны.

Сейчас 3 гипотеза стала доминирующей.

Один из возможных сценариев образования эндоплазматического ретикулума, а затем и ядерной оболочки состоит в следующем. Предшественники эукариотов были близки к бактериям. В прокариотах молекулы ДНК прикреплены к плазматической мембране. Предположим, что в прокариоте или в предшественнике появилась молекула, которая при внедрении в бислой липидов плазматической мембраны вызывает его изгибание и образование инвагинаций. Анализ филогенеза так называемых малых ГТФаз показал, что наиболее древней из них является Саp1п. Саp1п может как малая ГТФаза (фермент, гидролизующий гуанидин трифосфат) присоединяться к внутренней поверхности плазматической мембраны и вызывать ее изгиб и образование выростов, направленных внутрь (178).

При этом происходила сортировка липидов. Наличие митохондрий ведет к возможности образования стеролов и вытеснению гибкой мембраны внутрь клетки. Те, которые легко изгибаются, будут концентрироваться в мембране инвагинации, а те, которые не очень гнутся, будут оставаться на плазматической мембране. Молекулы ДНК могут концентрироваться в тех доменах липидов, которые более гибкие, то есть в инвагинациях. Те же липиды, которые более резистентны к действию внешней среды будут концентрироваться на гладкой мембране. Подобные промежуточные формы прокариотов найдены среди бактерий. Они имеют обширные инвагинации, и ДНК прикреплена именно к этим инвагинациям, а не окружающей клетку плазматической мембране. Устье перекрыто полисахарами. Тем самым появляется возможность разделить функции синтеза белка и его транспорта через мембрану наружу (178).

К выростам присоединялась ДНК. Та же гибкая мембрана забирала в себя поры, образованные комплексом белков и пронизывающие плазматическую мембрану. Богатая холестерином мембрана все это вытесняла. То есть эндоплазматическая сеть есть производное внутренних инвагинаций плазматической мембраны. Найдены бактерии с подобными мембранными структурами внутри цитоплазмы. При этом пространство внутри мембран, окружающих аналог ядерной оболочки, соединяется с пространством между двумя мембранами, окружающими клетку (155, 192). Небольшой, способный гидролизовать молекулы ГТФ, белок субкомплекса ядерной поры имеет филогенетическую связь с субъединицами КОП1 и КОП2 и клатрина (178).

Эукариотический ядерный геном является химерным (то есть составленным из частей разных организмов) с самого начала. В нем смесь имеется генов архейного и бактериального происхождения, которые объединились на ранних этапах становления эукариотической клетки. Затем большинство генов предков митохондрий – альфа-протеобактерий и предков пластид – цианобактерий – переместились в ядерный геном в ходе процесса симбиогенеза.

Нуклеоплазма эукариот сочетает в себе признаки архей и бактерий, а также имеет множество уникальных особенностей, которых нет у современных прокариот. Нуклеоплазма эукариот, по-видимому, представляет собой химерное образование. Ее центральные блоки имеют преимущественно архейное происхождение, а значительная часть «периферии» – бактериальное. Видимо, многие гены митохондрий переместились в ядро, а белки, ими кодируемые, стали работать в цитоплазме. Однако, как выяснилось, в нуклеоцитоплазме присутствует довольно много «бактериальных» доменов, не характерных ни для цианобактерий (предков пластид), ни для альфа-протеобактерий (предков митохондрий). У эукариот имеются ядерные гены, кодирующие цитоплазматические белки, но по последовательностям нуклеотидов близкие к генам протеобактерий (предков митохондрий). Это говорит о том, что симбиоз митохондрий внутри эукариотических клеток сыграл более важную роль в формировании эукариотической клетки, чем ранее предполагалось. Многие изначально «митохондриальные» гены были адаптированы для выполнения функций в ядре и цитоплазме.

После того, как сформировалась ядерная оболочка, следующим возникла малая ГТФ-аза, ответственная за образование ядерных

пор. Это ещё одно свидетельство в пользу подобной гипотезы. Затем возникла необходимость отделить пространство внутри эндоплазматической сети и ядерной оболочки от внешней среды и появился КОП1, жесткий комплекс белков, специализирующийся на разрушении мембранных трубочек.

Согласно ведущей гипотезе образования эукариотов, первый эукариот возник как организм, поедающий другие организмы. Он уже имел все органеллы, присущие нынешним эукариотам: митохондрии, ядро, эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи ... Предок эукариотов, скорее всего, имел плазматическую мембрану со складками (178), что и позволило ему захватить в свою цитоплазму бактерии, которые потом превратились в митохондрии.

Итак, изучение вопроса о том, как возникла жизнь на Земле, показывает, что в течение всей эволюции никаких связей ген – признак не было. Если признак–ген или ген–признак, то жизнь должна на Земле начаться либо с белков, либо с ДНК, а она началась с РНК, которые могут выполнять и функции белка и функции ДНК. То есть сплайсинг – древняя форма реакции, а не производная приспособительная, возникшая в ходе эволюции. То есть, все было случайно. Следовательно, не было изначально сочетания ген–признак. Если всё это так, то идея формальных генетиков о соотношении ген–признак, скорее всего, не верна. То есть все это (РНК, ДНК, белок) развивалось вместе и были изначально механизмы, которые улучшали способность передавать информацию из поколения в поколение без искажений. Сначала с использованием РНК, затем система была улучшена путем введения в систему ДНК и, наконец, белков.

ГЛАВА 12. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА И ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИИ

"Если ты споришь с идиотом, вероятно, тоже самое делает и он"
(народная мудрость).

В данной главе я сопоставляю современные концепции видообразования и эволюции с представлениями Лысенко и формальных генетиков. Будет описаны классификационные признаки, которые положены в основу разделения живых организмов на виды, продемонстрированы механизмы видообразования. Я покажу, что образование вида есть процесс

скачкообразный и что конкуренция или борьба за существование внутри вида не имеет особого значения.

Разбор понятий наследственности невозможен вне понятия вида. Прежде всего, необходимо понять, что наследование неразделимо связано с понятием вид. Именно поддержание замечательной стабильности вида, а не отдельных особей, которые как раз всегда отличаются друг от друга множеством деталей, определяет наследование, то есть "передачу в собственность по родственной линии чего-то принадлежащего другому". В данном случае по наследству передаются фенотипические свойства. Именно через фенотип вида реализуется геном. Именно воспроизводство одного и того же по сути набора внешних признаков, характерного для вида в биологическом смысле слова, и содержит главную и до сих пор не разгаданную тайну наследственности (146). И эта главная тайна и поныне с неослабевающей силой привлекает к себе внимание ученых биологов.

В 1948 г. наследственные вопросы имели в основном теоретическое значение. Но они находили выход в, казалось бы, сугубо теоретическом, а на деле сугубо практическом вопросе – образовании новых видов сельскохозяйственных культур и животных. Эволюционное учение было оселком, разделявшим такие подходы, как невозможность и возможность управления наследственностью. Ведь, если наследственность неизменяема, то ждать помощи сельскому хозяйству в то время не приходилось. Именно в области дарвинизма в 40-е годы кипели наиболее жаркие бои. Именно на почве дарвинизма, а точнее учения о происхождении видов и развернулась основная борьба между формальными генетиками и сторонниками Лысенко.

И до сих пор вопрос о механизмах эволюции и об образовании новых видов имеет не только научное, но и политическое значение. Например, Национальная академия наук США и академический Институт медицины выпустили книжку, в которой большой коллектив авторов последовательно объясняет широкому кругу читателей, что известно науке об эволюции жизни на Земле и почему учения креационистов ненаучны и не составляют приемлемой альтернативы эволюционной теории. Поэтому не были исключением и горячие 40-е послевоенные годы, когда спор об эволюции о происхождении видов всегда приобретал политические оттенки.

12.1. ВЗГЛЯДЫ ЛЫСЕНКО НА ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Лысенко отвергал взгляды тогдашних дарвинистов о том, что 1) один вид переходит в другой путем медленного накопления изменений; 2) имеется внутривидовая конкуренция (другими словами, внутри вида все особи постоянно дерутся между собой). Лысенко считал (62), что новый вид образуется не в результате накопления малых изменений, а в результате скачка, то есть качественного перехода, что нет внутривидовой конкуренции, а есть сотрудничество внутри вида. Лысенко говорил о стремлении организмов к самопожертвованию ради процветания вида.

Лысенко доказывал, что путем направленного воздействия на растение можно добиться скачкообразного перехода одного вида в другой. В частности Лысенко считал, что озимая пшеница может быть изменена на яровую. Им были получены направленные превращения ярового в озимое, где в качестве "контролирующего" процесс изменения наследственности "элемента" выступил СРОК осеннего посева изменяемых растений. Это достижение было отражено еще в научном отчете академика Т.Д. Лысенко за 1937 г., который был представлен им в Академию Наук СССР. По сути, взгляды Лысенко были созвучны взглядам Ламарка, которые все чаще и активнее пробивают себе дорогу в науке.

Свою научную несостоятельность генетики пытаются свалить на Лысенко. Животовский пишет (34).: "Обращаться к идее Ж.Ламарка стало психологически еще труднее после того, как в генетическом научном сообществе она стала ассоциироваться, отрицательным образом Т.Д.Лысенко разделявшим ее. Этот образ был создан после смерти Сталина и отстранения от власти Хрущева. Часто и сейчас первая реакция на упоминание имени Ж.Ламарка и проблему наследования приобретенных признаков резко негативна."

12.2. ЧТО ТАКОЕ ВИД?

Но чтобы спорить об эволюции надо понять, определиться, а что же такое биологический вид. Вид - это классификационная категория, т.е. достаточно абстрактное понятие, применяемое для группирования особей и популяций. Как и любая абстракция, эта категория весьма условна и ее смысл меняется по мере развития науки. Кроме того особо следует отметить, что при классификации особей этой категорией, мы указываем не на принадлежность особи к реальному множеству ему подобных особей, а указываем на

наличие у особи множества достаточно формализованных признаков соответствующих этой категорией. Долгое время основной задачей биологии считалась систематика, то есть описание имеющихся на Земле видов.

Используя эти признаки, знающий человек может провести сопоставление признаков и с большой долей успеха отнести ту или иную особь к тому или иному виду. Это существенно облегчает решение научных и практических задач.

Вплоть до XVII в. исследователи опирались на представление о виде, созданное еще Аристотелем, который воспринимал виды как совокупности сходных особей. Термин «вид» (лат. species — взгляд, образ) указывает на способ выделения этих совокупностей – по их морфологическому сходству. Такой подход без принципиальных изменений был использован многими выдающимися биологами, включая К. Линнея. Он установил, что в пределах вида многие существенные признаки меняются постепенно, так что их можно выстроить в непрерывный ряд. Между двумя разными видами можно обнаружить разрыв (!!!) постепенности в распределении признаков. Дальнейшие исследования в области таксономии привели к формированию биологической концепции вида. Однако в настоящее время категория вида заметно изменилась. В него вошла генетическая составляющая. Согласно современному определению вид — это совокупность географически и экологически близких популяций, особи которых способны в природных условиях скрещиваться между собой, давая плодовитое потомство, обладают общими морфофизиологическими признаками и биологически изолированы от популяций других видов (121). Т.е. классифицируя особь, современный биолог тем самым указывает и на границы генетической изменчивости, или иными словами предсказывает генотип особи.

Зачем нужен вид ученому? Это для того, чтобы иметь возможность предсказывать будущее с 95% вероятностью. Если нет такой вероятности, то это плохая классификация видов. А зачем нужен вид природе? Для того, чтобы с 95% вероятностью гарантировать продолжение рода после скрещивания. Чтобы усилия по привлечению самки не пропали даром. При этом, когда мы говорим о неизменности вида, например, человека, мы неосознанно используем языковые классификации. На самом деле, уже через 10 лет организм становится совсем другим. В нем заменены все атомы и молекулы. Индивидуальные организмы при множественных

рождениях разнятся. Они не могут быть теми же самыми. С момента рождения до смерти организм подвергается огромному числу изменений, но сам индивидуум не меняется.

Если ещё раз прочитать определение вида, то становится ясно, что вид – это не сорт, и не порода. Это скачок, отделяющий по половому признаку одну часть популяции от другой. Например, можно ли считать породы собак, например, ирландского волкодава и чихуа-хуа одним видом? Думаю, что да. Это всего лишь породы - т.е. искусственно поддерживаемые популяции с постоянным искусственным отбором по ряду фенотипических признаков. Вероятно, что при желании и тотальной изоляции за несколько тысячелетий из них можно было бы получить искусственные виды. Но сейчас границы изменчивости генотипов обеих пород входят в границы изменчивости генотипа обычной дворняжки. Можно ли считать людей XXI века и людей XII века одним видом? Если учесть что мы с вами являемся представителями одного вида с членами многих популяций изолированных от генетического смешения с нами много раньше XII века, то получаем однозначное "да".

Современная биология разработала ряд критериев, которые позволяют отличать один вид от другого. Главными из них являются 1) сходство строения 2) особенности поведенческих ритуалов, 3) общность ареала обитания, 4) генетическая совместимость... Современная биология дополняет последний признак – скрещиваемость границами генетической изменчивости. Последний критерий, как правило, определяет и первые два подпризнака.

Разберем классификационные признаки по порядку.

1. Морфологический критерий вида — один из важнейших. Он определяет сходство внешнего и внутреннего строения особей данного вида и их отличия от представителей других видов. С его помощью легко определяются особи вида, которые не являются близкородственными. Кошку и собаку без труда может различить даже маленький ребенок; собаку и лисицу различит любой взрослый человек; лисицу и песца легко различит знающий человек, но не всякий, кто сталкивается впервые с этими особями, относящимися к разным родам, безошибочно определит их. Вопрос определения близких видов, внешне почти не различающихся, во многих случаях вырастает до сложной научной проблемы. Даже использование специальных методов не всегда позволяет различать виды, имеющие очень высокую степень морфологического сходства,

однако в природных условиях жестко изолированные и не скрещивающихся между собой, так называемые виды-двойники. Следовательно, морфологический критерий не является достаточным в целом ряде случаев (121).

Морфологические различия близких видов, связанные с окраской и размером особей, а также особенностями строения половых органов, тоже представляют собой существенный барьер, препятствующий гибридизации разных видов. Животные способны распознавать как свой внешний вид индивидов, относящихся к тому же виду.

2. Морфологические особенности внешнего вида дополняются системой запахов и особенностей поведения. Поведенческая изоляция широко распространена среди животных. Исходя из этого, животные сближаются с особями своего и не приближаются к особями чужого вида. Сложный ритуал опознания брачного партнера генетически запрограммирован и практически полностью исключает возможность участия животных другого, хотя и близкого, вида в спаривании. Даже если скрещивание особей разных видов происходит, то следствием его часто является гибель гибридных эмбрионов, слабость, нежизнеспособность и стерильность гибридов.

Многочисленные барьеры, препятствующие гибридизационным осложнениям внутри видов, возникли в результате длительной предшествующей эволюции каждого вида, и их главное значение состоит в охране целостности вида и его генофонда от проникновения извне чуждой генетической информации (121). Часто виды сами изолируются и кучкуются. Они не "расплываются" ("растекаются") по той территории, где обитают. Это нужно для того, чтобы повысить вероятность нахождения партнера по половому размножению.

3. Эколого-географический критерий вида включает как зону обитания, непосредственную среду обитания вида, так и его экологическую нишу, то есть место в кругообороте веществ. Каждый вид имеет свою собственную нишу обитания и зону распространения. Однако и этот критерий далеко не всегда достаточен для решения вопроса о видовой принадлежности. Ареалы многих видов перекрываются, а отдельные популяции (группы) одного вида могут быть отделены друг от друга значительными расстояниями. Несколько видов могут занимать

очень сходные экологические ниши, а внутри вида часто обнаруживается изменчивость по экологическим предпочтениям.

12.3. ГЕНЕТИКА ВИДА

Наиболее существенной характеристикой вида является то, что особи разных популяций одного вида могут скрещиваться и давать плодовитое потомство в 95% случаев. У эукариот избирательность полового скрещивания стала настолько строгой, что это привело к появлению относительно замкнутых группировок, которые мы называем биологическими видами. Что касается тех организмов, где нет четких критериев дифференциальной диагностики вида, то там вид – условность, помогающая делать правильные выводы. У прокариот таких изолированных на основе полового размножения группировок нет. Поэтому для микробов и вирусов вид – это нечто классификационное, используемое для удобства обдумывания и прогнозирования результатов опытов. Поэтому, например, некоторые исследователи предлагают считать всех прокариот одним биологическим видом.

Генетическая несовместимость видов, т.е. их неспособность производить плодотворное потомство или вообще потомство при скрещивании называется межвидовым барьером, или барьером межвидовой совместимости. Ещё этот признак носит название репродуктивной изоляции.

Способность скрещиваться и давать плодовитое потомство - должны проверяться на опыте. Хотя это необходимый, но не достаточный признак вида. Однако имеются переходные формы и, например, способность скрещиваться не такая уж редкость для представителей разных видов одного рода - волк и шакал, лошадь Пржевальского и зебра (их там вообще три вида существуют и между собой могут скрещиваться). Поэтому гены могут распространяться из одной популяции вида в другую, образовывать новые комбинации. Но гены не могут перейти из одного вида в другой из-за обособленности видов друг от друга барьерами репродуктивной изоляции.

Развитие генетических представлений позволило широко ввести в практику определения видов цитогенетические и молекулярно-биологические критерии. Каждый вид имеет свойственный ему набор хромосом — кариотип, характеризующийся определенным числом хромосом, их формой, размерами и строением.

Использование цитогенетического критерия позволяет надежно различать виды, почти не отличающиеся по морфологическим признакам, — виды-двойники. Так, анализ хромосомного набора позволил разделить прежде воспринимавшийся как единый вид полевки обыкновенной на 4 вида: обыкновенная полевка — 46 хромосом, восточноевропейская — 54 хромосомы, киргизская - 54 хромосомы, но иной морфологии, чем у восточноевропейской полевки, и закаспийская - 52 хромосомы (121).

Несмотря на большие разрешающие возможности, цитогенетические и молекулярно-биологические критерии также не являются абсолютными. Встречаются случаи, когда относительно далекие виды (например, почти все представители семейства кошачьих) имеют одинаковые кариотипы. С другой стороны, локальные популяции одного вида (например, обыкновенной бурозубки) могут значительно различаться по числу и форме хромосом. Разные гены также различаются по степени изменчивости. Так, например, ген ядерного белка гистона H1 человека почти не отличается от гомологичного ему гена гороха.

Понятно, такие эволюционно консервативные (то есть практически не изменившиеся за время эволюции) гены мало что говорят о различиях не только среди близких видов, но и далеких. В то же время в геноме человека, животных и растений обнаружены чрезвычайно изменчивые повторенные последовательности ДНК, которые могут быть разными даже у родных братьев. Эти последовательности оказались незаменимыми в криминалистике для идентификации личности (геномная дактилоскопия), но малопригодными для различения видов.

Сравнительная геномика с помощью мощнейших методов компьютерного анализа анализирует и сравнивает гены и геномы разных организмов. По отбору можно судить об эволюции организмов. Есть специальные компьютерные программы, строящие дерево эволюции того или иного белка. То есть большинство белков во всех организмах почти одинаковы. За последние годы разработано несколько методов, значительно увеличивающих возможности четкого определения молекулярно-биологических критериев вида. К их числу относятся сравнение последовательностей ДНК, сравнение структур однотипных молекул белков (как физико-химическими, так и иммунологическими методами).

Почему виды не скрещиваются? Значительной преградой служит гибель гамет или их неспособность к оплодотворению при попадании к особям других видов. У многих цветковых растений чужеродная пыльца не способна прорасти на рыльцах. Это явление иногда называют физиологической или генетической изоляцией (121).

Вообще–то ничего сверхъестественного в нескрещивании нет. Чтобы разойтись в мейозе в разные гаметы гомологичные хромосомы (одинаковые, но одна от мамы, а другая от папы) должны найти друг друга и спариться. Делают они это при помощи гомологической рекомбинации. Их в мейозе слегка нарезают на кусочки и, чтобы починиться, кусочки эти ищут в геноме последовательность ДНК идентичную той, что была в месте разрыва. Находят ее, естественно, на гомологичной хромосоме. Используют ее, как матрицу, чтобы починиться, тем самым и спариваются. А заодно кусками обмениваются.

Если хромосома, например, как следует "побита" рентгеном, куски вырваны и вшиты назад задом наперед, или не в то место где раньше были, – пишут в Интернете – то спариться такая побитая хромосома с исходной не может. Поэтому она и ее гомолог разойдутся в гаметы случайным образом. Если такая хромосома одна, то в половине случаев обе гаметы получат по копии. Если таких хромосом 23 вероятность снабдить гамету полным набором хромосом ничтожно мала и потомство от скрещивания разных видов, различающихся перетасовками в нескольких хромосомах, становится бесплодным.

То есть хромосомы – это ещё один ограничитель видов. Однако хромосомные проблемы преодолеваются. Нескрещиваемость близких видов можно обойти путем увеличения кратности набора хромосом, увеличением пloidности. Например, если сделать тетраплоидность, то можно скрещивать виды, но как все это будет развиваться, зависит... После полиплоидизации, если удастся найти такую комбинацию разделения и спаривания хромосом, что гены–аллели становятся комплементарны, то может образоваться новый вид.

Так, скрещивается редька с капустой если у них предварительно индуцировать полиплоидизацию того и другого. При этом набор хромосом может быть удвоен с помощью колхицина. Если включаются мобильные элементы, то возможна комбинация

перераспределения генов, когда в каждой хромосоме есть партнер, с которым она может спариться в мейозе и правильно разойтись в гаметы. И наоборот, все что нужно, чтобы особи перестали скрещиваться - несколько хромосомных перестроек, чтобы бывшие гомологичные хромосомы не могли спариваться в мейозе. Если они не могут спариться, то и правильно разойтись в гаметы при мейозе не могут.

Как пишут на Интернет-форумах, *"для каждой хромосомы дрозофилы созданы специальные хромосомы "противовесы", перетасованные достаточно сильно чтобы не спариваться и не рекомбинировать с диким гомологом. Хромосомы-"противовесы" используются для поддержания коллекций летальных мутаций. В нормальной хромосоме коллекционная летальная мутация, в хромосоме - "противовесе" другая летальная мутация. Потомство жизнеспособно только если получило коллекционную хромосому и хромосому противовеса. Две коллекционные хромосомы - смерть. Два противовеса - смерть. А рекомбинация, в которой могла бы возникнуть хромосома, очищенная от обеих летальных мутаций не происходит. Все что нужно чтобы собрать новый "вид" дрозофилы, который не будет скрещиваться с диким - убрать из хромосом-противовесов летальные мутации и собрать муху заменив все дикие хромосомы противовесами. Причем по фенотипу эта дрозофила не будет отличаться от дикой совсем".*

Итак, каждый критерий в отдельности недостаточен для определения вида, но в совокупности они позволяют точно выяснить видовую принадлежность живого организма. Вид – это классификация, где основой сейчас является генетическая совместимость. Поэтому по отношению к бактериям границы видов относительны. Поэтому их называют штаммами. Для вирусов также имеется лишь очень грубая классификация видов.

12.4. ГИПОТЕЗЫ ЭВОЛЮЦИИ

Наиболее старая гипотеза эволюции – креационизм – это система мировоззрения, основанного на религиозных догмах о неизменности созданного Творцом мира. В XVII—XVIII веках сформировались новые представления об изменяемости мира и о возможности исторического изменения видов организмов, получившие название — трансформизм. Современные богословы (101) считают, что эволюция была, но после того как бог сотворил определенное число живых существ, которые уже потом

эволюционировали. Креационисты считают, что каждый род живых существ был сотворен богом, и что изменения либо уничтожают информацию, либо оставляют ее содержанием неизменным. Примеры, приводимые учеными, не подтверждают идеи увеличения информации и разнообразия. На самом деле, находки свидетельствуют, что животные появляются с летописи окаменелостей внезапно и уже полностью сформированными. Промежуточных форм почти не обнаруживается. Да и так называемых переходных форм крайне мало и все они весьма спорны.

12.5. АКТИВНЫЙ ОТБОР БЛАГОПРИБРЕТЕННЫХ ПРИЗНАКОВ ПО ЛАМАРКУ

Гипотеза наследования приобретенных признаков была сформулирована Ж.Ламарком в начале XIX века. Ламарк вывел два основных закона эволюции.

«Первый закон. У всякого животного, не достигшего предела своего развития, более частое и более длительное употребление какого-нибудь органа укрепляет мало-помалу этот орган, развивает и увеличивает его и придает ему силу, соразмерную длительности употребления, между тем как постоянное неупотребление того или иного органа постепенно ослабляет его, приводит к упадку, непрерывно уменьшает его способности и, наконец, вызывает его исчезновение.

Второй закон. Все, что природа заставила особей приобрести или утратить под влиянием условий, в которых с давних пор пребывает их порода, и, следовательно, под влиянием преобладания употребления или неупотребления той или иной части (тела), — все это природа сохраняет путем размножения у новых особей, которые происходят от первых, при условии, если приобретенные изменения общи обоим полам или тем особям, от которых новые особи произошли» (97).

Совершенствуя и уточняя свою теорию, Ламарк во «Введении» к «Естественной истории беспозвоночных» дал новую, несколько расширенную редакцию своих законов эволюции.

«1. Жизнь свойственными ей силами стремится непрерывно увеличивать объем всех своих тел и расширять размеры их до пределов, установленных ею.

2. Образование нового органа в теле животного происходит от новой появившейся и продолжающейся чувствоваться потребности и от нового движения, которое эта потребность порождает и поддерживает.

3. Развитие органов и сила их действия всегда зависит от употребления этих органов.

4. Все, что приобретено, отмечено или изменено в организации индивидуумов в течение их жизни, сохраняется путем генерации и передается новым видам, которые происходят от тех, кто испытал это изменение».

Жан-Батист Ламарка был уверен, что потомки получают не только фамильные черты родителей, но и все полезные качества, которыми те обзавелись за свою жизнь. Дети кузнецов, рассуждал Ламарк, выглядят крепче своих сверстников, потому что их отцы всю жизнь орудовали тяжелым молотом. Идеи Ламарка не критиковал только ленивый.

12.6. ГИПОТЕЗА ДАРВИНА

12 февраля 2009 г. исполнилось 200 лет со дня рождения Дарвина, а 24 ноября 2009 г. – 150-летие со дня выхода его главного труда «Происхождение видов». Книга Дарвина «О происхождении видов путем естественного отбора, или сохранение удачных пород в борьбе за жизнь» вышла в свет в Лондоне в ноябре 1859 года и сразу оказалась в центре внимания прессы.

Дарвин отказался от второй посылки своего предшественника – от "тяги к совершенству", и ввел в теорию эволюции иную творческую силу - естественный отбор.

Дарвин писал свой труд долгое время и постоянно сомневался в своих результатах и несколько раз их перепроверял. Но вот, в феврале 1858 года Дарвин получил письмо от А.Р.Уоллеса, жившего на Молуккских островах. Малоизвестный зоолог Альфред Уоллес послал Дарвину из Индонезии рукопись, в которой изложил ту же, что у Дарвина, схему образования нового вида. И даже применил мальтусов термин «борьба за существование», которого у Дарвина до тех пор ни в одном тексте не было. Уоллес простодушно просил именитого натуралиста представить его рукопись в какой-

нибудь лондонский журнал. В письме были обрисованы общие принципы естественного отбора почти так же, как в более длинной, но незаконченной рукописи Дарвина. В отличие от Дарвина, пришедшего к идее эволюции через наблюдения за разведением домашних животных, Уоллес развил эту мысль на основе изучения естественного распределения современных ему народов и их состязания за ресурсы.

Сам Дарвин много писал о белых местах своей идеи, долго колебался, публиковать ли, и только когда пришла статья Уоллеса, который пришел к тем же выводам независимо от Дарвина. Уоллес открыл основные принципы естественного отбора независимо от Дарвина и прислал на публикацию раньше. Поэтому по правилам формальной науки именно он первооткрыватель.

Рукопись Уоллеса заставила Дарвина отложить все дела и взяться за свою книгу, которую он написал за 8 месяцев. Дарвин стал работать со статьей Уоллеса и часто включал ее мысли в свою рукопись как собственные. Лишь через век с лишним при подготовке Длинной рукописи к публикации, была обнаружена разница чернил: Длинная рукопись писана синими, а выжимка - черными. Так вот, чуть ли не все те места, где мысли Дарвина и Уоллеса совпадают, вписаны в «Длинную рукопись» поверх синих строк черными чернилами. В том числе и злополучная «борьба за существование». В июне умер годовалый сынишка, а через два дня почта унесла письмо Дарвина с просьбой о совместной публикации. Уже в августе статьи появились в лондонском «Журнале Линнеевского общества».

Дарвин послал свою статью и немедленно опубликовал книгу и сделал все, чтобы эволюционная теория была связана с его именем. По сути, в соответствии с формализмами науки, теория естественного отбора есть теория Уоллеса. Но, видимо, оба ученых имеют равные права на открытие, так как их рукописи опубликовали одновременно (85).

Естественному отбору Дарвин дал такое определение: «сохранение благоприятных индивидуальных различий и индивидуальных изменений и уничтожение вредных я назвал естественным отбором, или переживанием наиболее приспособленных».

По Дарвину, малые вариации последовательно вытесняют друг друга в борьбе за дефицитные ресурсы. Дарвин ничего не знал о

мутациях, а спортами называл (как и его современники) крупные мгновенные наследственные изменения (примерно то, что позже называли макромутациями) и роль их в эволюции отрицал (117).

То есть дарвинизм признает только случайную, ни от чего не зависящую изменчивость, а ламаркизм утверждает, что "генетическая изменчивость возникает одновременно с отбором" (111).

Проверки обеих гипотез в то время были затруднены. Сам Дарвин основной проблемой своей гипотезы считал «кошмар Дженкена»: британский инженер и физик в 1867 г. показал, что в случае усреднения признаков при скрещивании естественный отбор работать не будет. Теоретически это соображение очень важно.

Термин «отбор» используется благодаря глубокой аналогии между этим процессом в природе и искусственным отбором. Что такое закон естественного отбора. Это 1) копирование информации, 2) копирование с отдельными ошибками и наследование полученных ошибок и 3) борьба за ограниченные ресурсы, отбор на основе ошибок, которые дают большую приспособляемость. Данную концепцию стали применять и по отношению к культуре (212, 219).

12.7. СОВРЕМЕННЫЕ ГИПОТЕЗЫ ЭВОЛЮЦИИ

Современная дарвиновская идея включает 3 основные черты: вариации при копировании, отбор копий и сохранение отобранных копий (изменчивость, естественный отбор, наследственность). Копии не должны быть идентичными и могут несколько изменяться после копирования. Копии должны существовать в условиях такого окружения, при котором ресурсов на всех не хватает. Поэтому копии должны конкурировать за ресурс, и одни копии должны выживать, другие - нет. Кроме того, должен быть процесс наследования (передачи) черт выжившей копии. Другими словами, эволюция на Земле может быть представлена как естественный отбор самокопирующего - предмета или блока информации, - способного изготавливать свою копию (не обязательно очень точную). Алгоритм Дарвиновского естественного отбора не имеет руководящего плана, не имеет цели и не имеет замысла. Однако за счет отбора наиболее приспособленных созданий он дает в результате очень сложные создания.

Согласно синтетической гипотезе эволюции, в каждой воспроизводящейся группе организмов во время созревания гамет в результате ошибок при репликации ДНК постоянно возникают мутации — новые варианты генов. Одним из основоположников ее является С.С. Четвериков, который в 1926 г. показал совместимость принципов генетики с теорией естественного отбора и заложил основы эволюционной генетики.

Гипотеза нейтральной молекулярной эволюции сформулирована японцем М. Кимура. Кимура объединил теоретическую популяционную генетику с данными молекулярной эволюции и предположил, что случайный сдвиг выступает фактором изменения генных частот в популяции. Данная гипотеза предполагает, что в эволюции важную роль играют случайные мутации, не имеющие приспособительного значения. В частности, в небольших популяциях естественный отбор, как правило, не играет решающей роли. Теория нейтральной эволюции хорошо согласуется с фактом постоянной скорости закрепления мутаций на молекулярном уровне, что позволяет, к примеру, оценивать время расхождения видов.

Теория нейтральной эволюции не оспаривает решающей роли естественного отбора в развитии жизни на Земле. Дискуссия ведётся касательно доли мутаций, имеющих приспособительное значение.

Основные положения эпигенетической гипотезы эволюции были сформулированы в 1987-ом году советским ученым М. А. Шишкиным (119). В качестве основного субстрата естественного отбора теория рассматривает целостный фенотип, причём отбор не только фиксирует полезные изменения, но и принимает участие в их создании. Основополагающее влияние на наследственность оказывает не геном, а эпигенетическая система — совокупность факторов, воздействующих на онтогенез. От предков к потомкам передаётся общая организация эпигенетической системы, которая и формирует организм в ходе его индивидуального развития, причём отбор ведёт к стабилизации ряда последовательных онтогенезов, устраняя отклонения от нормы и формируя устойчивую траекторию развития. В ответ на возмущение эпигенетическая система дестабилизируется, в результате чего становится возможным развитие организмов по отклоняющимся путям развития, возникают множественные морфозы. Некоторые из этих отклонений от нормы получают селективное преимущество, и в течение последующих

поколений их эпигенетическая система вырабатывает новую устойчивую траекторию развития. Думаю, что под данную теорию можно подвести генетическую основу – гибридизацию (склеивание) рибонуклеиновых кислот (см. чуть ниже).

Хотя современные теории эволюции и имеют некоторые отличия общим для них является признание того факта, что, согласно современным взглядам, эволюция проходила на основе естественного отбора, которая зависела от наличия очень редких событий, ошибок, которые приносили эволюционное преимущество. И хотя существуют разнообразные гипотезы, объясняющие механизмы видообразования, ни одна из которых не считается общепризнанной и полностью доказанной. Одна из причин этого — сложность эмпирической проверки из-за долговременности изучаемого процесса. Между тем гипотезы видообразования, а также гипотезы, посвященные механизмам изменения видов, должны быть тестированы на основе того, насколько они включают в себя известные сведения о механизмах передачи наследственной информации.

12.8. ПОЯВЛЯЮТСЯ ЛИ НОВЫЕ ВИДЫ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

Но прежде всего, зададимся вопросом, а есть ли у биологической науки свидетельства того, что новые виды могут образовываться? И идёт ли формирование видов сейчас? Идет. Биологи имеют задокументированные наблюдения быстрого формирования биологических видов. Видообразование у бактерий и вирусов - хорошо известный и описанный феномен. Клонирование у бактерий рассматривается как видообразование. Клоны это потомки одной бактерии, где геном воспринял новую мутацию и не вызвал гибридизации. Самый банальный пример - возникновение у бактерий устойчивости к антибиотикам - эволюция в действии.

И тем не менее проблема остается. Экспериментально доказано лишь появление новых видов, сформировавшихся путём полиплоидизации. Вот список наблюдающегося и экспериментального видообразования у растений:

de Vries (1905) - *Oenothera gigas*

Digby (1912) - *Primula kewensis*

Owenby (1950) - *Trapa pogon*

Карпченко (1927, 1928) - *Raphanobrassica*

Muntzing (1932) - *Galeopsis tetrahit*

Clausen et al. (1945) - *Madia citrigracilis*

Frandsen (1943, 1947) - Brassica
Rabe and Haufler (1992) - Adiantum pedatum
Butters and Tryon (1948) - Woodsia abbeae

Обычно же свидетельства видообразования основаны на археологических данных. Археологами доказано, что, например, из-за изолированности острова Jersey от Европейского материка размеры красного оленя там сократились в два раза (до размера крупной собаки) за несколько сотен лет (212). Природные же процессы видообразования пока окончательно доказать не удается из-за чрезвычайной длительности этого процесса.

Имеется определенное число фактов, подтверждающих видообразование у растений. Например, естественная группа однолетних растений видов гилии (*Polemoniaceae*) состоит из 9 биологических видов; распространенных на Тихоокеанском побережье Северной и Южной Америки. Виды по своему географическому распространению делятся на два класса: пять видов, встречающихся у подножий холмов и в долинах Калифорнии, и четыре других вида, растущие на береговой линии и на близлежащих островах. Искусственные гибриды между этими девятью видами высокостерильны: хромосомная стерильность возникает при любых сочетаниях. Поскольку эти растения — однолетние травы, и притом цветущие только один раз в году, завязывание семян имеет для них чрезвычайно важное значение. По этой же причине образование семян, из которых развиваются стерильные гибриды, наносит серьезный ущерб потенциалу размножения, а, следовательно, и распространения вида.

Есть сведения о подтвержденных доказательствах видообразования у животных. Огромная литература по дрозофиле и домашней мухе с экспериментами и наблюдениями именно по видообразованию, например (149). Также есть примеры по наблюдаемой эволюции рыб *Tilapia* в озерах Восточной Африки выполненные J.P. Franck и M. Losseau-Hoebeke.

В американских прериях обитает вид ящериц, в котором с малой частотой встречались партеногенетические самки, они в состоянии переносить неблагоприятные условия. Однако с приходом человека и развитием сельского хозяйства прерия погибла, превратившись в пустыню. Бисексуальный, нормальный вид ящериц, размножающихся естественным путем, исчез, остались только партеногенетические самки.

Появление нового вида можно отследить и на примере яблоневого мухи (*Rhagoletis pomonella*). Первоначально вид обитал в восточной части США. До появления европейцев личинки этих мух развивались только в плодах боярышника. Однако с завозом в Америку Яблонь (Первое упоминание яблонь в Америке - 1647 год), открылась новая экологическая ниша. В 1864 году личинки *Rhagoletis pomonella* были обнаружены в яблоках, тем самым зафиксирована яблонная раса этого вида. За полтора века наблюдений расы очень сильно разошлись. Они почти не скрещиваются друг с другом (уровень гибридизации не превышает 4–6%). Яблоневая раса спаривается почти исключительно на яблонях, а боярышниковая — на боярышнике, что, учитывая разное время созревания плодов, приводит к репродуктивной изоляции. В скором времени, возможно, выделение из этих рас самостоятельных видов.

Считается, что 4% изменений с течение 2 лет – уровень достаточный для образования нового вида в течение 40 лет у животных. Например, на Галапагоских островах так сформировался новый вид зяблика с более толстым клювом (212). Волк может очень быстро, в течение нескольких сотен поколений трансформироваться в породу собак Пекинезе.

12.9. НАСКОЛЬКО СТАБИЛЬНА НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ?

Ещё раз (о мутациях я уже писал) зададимся прежде всего вопросом, а так ли уж стабильны геномы. Согласно формальной генетике, ген - это консерватизм. Отсюда и разговор о мутациях как неисправляемых "повреждениях" исходных генов и естественном отборе как механизме отбраковки того, что не соответствует "объективным требованиям" внешней среды. Мол, без этого - а не только без генов - развитие невозможно. Выше я показал, что имеется много доказательств очень высокой скорости мутаций. Экзоны и интроны постоянно и с достаточно высокой скоростью (гораздо выше, чем та, которую в настоящее время признают генетики) меняются. Лишь для значимых и вызывающих патологию мутаций скорость не велика.

И, тем не менее, геном высокостабилен, особенно у высших животных и растений. Вон, Вейсман тридцать лет хвосты рубил, а хвосты как появлялись, так и появляются. Организм наделен удивительной способностью противостоять внешним воздействиям.

Например, попадание даже целой лишней хромосомы в растения рода *Datura* особо не мешает развитию, хотя и приводит к возникновению своих специфических черт для каждой хромосомы, а в хромосоме тысячи генов (160. С. 60). Программа развития очень стабильна, Если использовать наши аналогии, то, внешняя среда создает помехи в виде размагничивания или перемагничивания магнитной ленты, но, несмотря на размагничивание некоторых мест, это не сказывается существенно на общей картинке. При такой нестабильности нуклеотидных последовательностей ДНК это особенно удивительно.

Почему же, несмотря на достаточно высокую частоту мутаций, виды (не индивиды, индивиды как раз отличаются друг от друга рядом деталей) остаются стабильными? Все дело в том, что одним из направлений эволюции является увеличение способности организмов противостоять мутациям. Я назову данное свойство генома "буферностью". В нормальных условиях геном "буферизирует" все мутации.

Одной диплоидной копии достаточно для выживания организма. У дрожжей путем митоза размножаются только гаплоидные клетки. Диплоидная клетка, образовавшись, сразу переходит к мейозу. Однако диплоидный организм в несколько раз более устойчив по отношению к дрейфу генотипа.

Что значит вид? Это означает, прежде всего, стабильность. Почему вид стабилен при наличии такой высокой изменчивости генома? Для обеспечения стабильности можно вычленить следующие механизмы: 1) "буферность", 2) избыточность, 3) контроль по ходу исполнения и починка (о последнем механизме я уже писал).

12.10. БУФЕРНОСТЬ ГЕНОМА

Исходя из такой неожиданно высокой частоты мутаций становится понятной, зачем клетке и многоклеточному организму нужна такая огромная буферизирующая способность генотипа? Дело в том, что при наличии такого огромного числа мутаций, которые постоянно происходят в природе, требуется нивелирование этого эффекта. Поэтому клетки обладают механизмами восстановления (репарации), которые корректируют большинство изменений ДНК, вызываемых мутациями (см. главу 6).

Процесс буферирования наследственной информации продолжается и в настоящее время. В результате полового размножения имеется тенденция к усложнению генома и появлению все новых и новых копий одних и тех же генов. Потом они могут чуть меняться и образуются функционально параллельные гены. Время от времени происходит спонтанное удвоение генов: хромосома в результате ошибки репликации ДНК дает начало хромосоме, в которую входят уже две копии данного гена, расположенные одна за другой. Скорее всего, это результат кроссинговера. При этом одна половая клетка будет не иметь данного гена, а вторая будет иметь две копии.

Чем выше стоит организм по эволюционной лестнице, тем сильнее выражена "буферность". Плацента млекопитающих нивелирует влияния внешней среды. Интересно, что при эволюционном усложнении организмов среднее количество интронов, приходящихся на один ген, возрастает. На основе статистического анализа сделаны выводы, что размер генома коррелирует с общей длиной интронов, содержащихся в гене данного вида; интроны беспозвоночных короче, чем интроны генов человека, а интроны дрожжей короче, чем интроны беспозвоночных. По мере усложнения организмов увеличивается и длина интронов. В общем, в гене суммарная длина интронов может превосходить суммарную длину экзонов в десятки и сотни раз (182). Следовательно, интроны это не мусорная ДНК, а способ увеличить "буферность" генома.

Механизмы защиты организма от высокой частоты мутаций включают:

1. Развитые механизмы починки ДНК
2. Мультипептидность генома в том числе изогенная и гомогенная.
3. Изогенность генома.
4. Гомогенность генома.
5. Мультипептидность основных функций клетки
6. Множественность копий генома в целом или полиплоидизация.
7. Избыточность защитных механизмов

1. О том, что в высших организмах имеются хорошо развитые системы починки мутаций и повреждений, я писал выше.

2. Важнейшие белки имеют множество копий их генов. Так, многократно повторены в ДНК гены рРНК, тРНК и гистоновые мРНК.

3. Совокупность генов, геном, обладает огромными буферными свойствами, сглаживая фенотипические изменения за счет множественности кодирования особо важных аминокислот в генетическом коде (одна и та же аминокислота кодируется 1–6 кодонами, а, например, аргинин кодируется 6 кодонами!!!). Поэтому из-за того, что один и тот же белок может кодироваться тысячами разных генов, организм компенсирует постоянное изменение последовательности нуклеотидов в ДНК.

4. Буферирование огромного количества мутаций осуществляется за счет гомологии аминокислот (существования гомологичных аминокислот и т.д., когда функция белка почти не меняется от замены одной аминокислоты на гомологичную). Кроме того, имеются изоформы данного белка. Они могут не повреждаться при одиночной или даже множественной замене нескольких нуклеотидов. Ферменты, организованные в репарационные пути, могут отслеживать и исправлять ошибки в транскрипции, трансляции, и даже в структуре белка. Это обеспечивает всей системе "буферность" и стабильность.

5. В сложно организованных организмах, как правило, имеется множество белков, с дублирующими друг друга функциями.

6. Наконец, буферность генома увеличивается путем умножения генома. Это феномен общебиологический. Он играет важную роль в повышении способности клетки противостоять проявляемости мутаций. Полиплоидные клетки пока не найдены у растений и птиц, но, видимо, плохо искали. Все двудерные многоядерные клетки полиплоидные по суммарному своему генотипу. Двудерность особенно характерна для железистой ткани. Следует отметить, что, если не применять особые методы количественного анализа, то на гистологических срезах пропускается от половины до трех четвертей двудерных клеток (160).

Надо различать полиплоидию – удвоение числа хромосом в соматической клетке ($4n$, $4c$) и политению – удвоение (как правило, многократное) числа хроматид в диплоидном наборе хромосом. Если n – гаплоидный набор хромосом, а c – количество ДНК в гаплоидном наборе, x – количество хроматид (нитей хромосом или будущих дочерних хромосом), то диплоидная клетка содержит $2n$, $2x$, $2c$, тогда как клетка перед делением, после удвоения числа нитей хромосом обозначается в виде $2n$, $4x$, $4c$. Если митоз пропускается и клетка вновь реплицирует ДНК, в следующем

митозе выявляются сдвоенные хромосомы – диплохромосомы, а если нет и этого митоза, то в третьем видны учетверенные квадруплохромосомы. Многократные репликации ДНК без митоза – способ буферирования генома. Если, имеется только одна копия гена, то при мутации одного аллельного гена клетка смоет синтезировать только половину нужного количества белка. Если же в клетке имеется удвоенное количество всех генов, то даже, если есть мутации в одном аллеле, наличие двух аллельных пар делает клетку практически нечувствительной к данной мутации, поскольку в "руках" клетки остается два здоровых гена (160).

Но при такой организации защиты от высокой частоты мутаций неизбежно возникает побочный эффект в виде возможной гибридизации мРНК. Поэтому природой разработана система проверки в виде эмбриогенеза. Главным фильтром вредных мутаций является эмбриогенез, а не рецессивность. В этом случае важную роль играет и система контроля стабильности генетической информации через проверку иммунных свойств собственных белков. Ещё до того, как появится эффект в фенотипе. Это важно потому, что гибридизация может путем каскадных реакций дать онкогенный эффект (см. Приложение VII).

12.11. ИЗБЫТОЧНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ

А теперь несколько слов о седьмом признаке – избыточности защитных механизмов. Точность в передаче информации требует избыточности. Главным свойством генома большинства организмов является избыточность функциональных и метаболических путей и информации. Избыточность превалирует на всех уровнях. Избыточность в геноме, в белках, в функциональных путях внутри клетки, в функции разных органов, во взаимодействии белков. Часто имеется двойная избыточность. Дублирование генетической информации и белковых функций за счет дублирования генов, наличия функционально параллельных белков.

У человека имеется аж 5 вариантов чуть отличающихся друг от друга белков под названием АРФ и если один из них удалить из генома, то ничего не происходит, но если удалять попарно 2 из 5, то появляется четкий фенотип, клетки начинают страдать. У дрожжей имеется два белка-АРФа. Если один удалить, то почти ничего не происходит. Но если удалить оба, то клетки гибнут. Удаление 2 генов АРФГЕФ (белки, которые обеспечивают склеивание белка АРФ и ГТФ вместо ГДФ) в растениях делает

клетки растения чувствительными к токсину под названием брефельдин А (200).

Кроме того, имеются множественные аминокислотные последовательности, изогены, гомогены, функционально однотипные гены, функционально параллельные белки, дублированные белки, параллельные функции. Избыточность компенсирует ошибки белковых молекулярных машин и одиночные мутации.

Непонятным является вопрос, а зачем клетке нужно такое огромное количество интронов? Ответ может быть получен, если предположить, что тем самым клетка снижает вероятность значимых мутаций. Вот как это происходит. Концентрирование значимых и незначимых участков ДНК в равной степени чувствительных к химическим и физическим воздействиям в малом объеме ядра ведет к тому, что количество химических веществ, которые постоянно поступают в ядро, оказывается разбавленным на единицу генокода. То же касается и физических факторов. Допустим, что через ядро проходят 2 световых или гамма-фотона, способных повреждать генотип. Предположим, что вначале, когда интронов не было объем и проекция ядра были равны 100%. Теперь предположим, что мы увеличили длину цепи ДНК в 2 раза, введя туда интроны. Поскольку многие белковые элементы в ядре могут быть использованы более интенсивно, то объем, требуемый для упаковки данной ДНК пусть возрастет не в 2 раза, а на 80%. При этом площадь проекции ядра возрастет только на 50%. Если же мы увеличим количество интронов в 20 раз, то площадь возрастет только в 6 раз. Следовательно, поскольку количество фотонов увеличилось в 6 раз, а количество кодонов в 20 раз, то уровень значимых мутаций снизится более, чем в 3 раза. Если же учесть, что основная масса значимых мутаций содержится в сравнительно коротких консервативных участках гена, отвечающих за синтез ключевых сигналов и каталитических блоков, то эффект повреждающего воздействия внешних факторов в условиях концентрации ДНК в ядре и разбавления кодирующих участков некодирующими и незначимыми будет ещё больше. Следовательно, интроны помогают защищать ДНК от лучевых поражений.

12.12. РОЛЬ ПОЛОВОГО РАЗМНОЖЕНИЯ

В понятие "буферности" генома входит и половое размножение. В отличие от того, что пишут учебники, я утверждаю, что половое

развитие направлено на "буферность" и на воспроизводимость, а не на поиск нового и отбор благоприятных признаков, которых, видимо, вообще не существует (см. ниже). Половое размножение постоянно разбавляет, а потом удаляет мутации. Главным преимуществом полового размножения является как раз не в два раза большая изменчивость, а возможность проверять несовместимые комбинации генов еще в зародыше. При этом нежизнеспособные комбинации быстро отсеиваются без всякой внутривидовой конкуренции, которой не существует (28).

В точки зрения дарвиновского понимания эволюции, наличие двух одинаковых генов будет недостатком, так как мешает отбирать позитивные мутации. В процессе эволюции по Дарвину избыточность должна теряться (182), но если принять что никакого отбора нет, то все становится на свои места. Следовательно, естественного отбора в дарвиновском смысле не существует. Он возникает только в период угрозы для вида, для его исчезновения. Тогда организм включает мутагенез и часто отключает половое размножение. Если идет экспансия, то вид расщепляется. Тем более, не существует внутривидового естественного отбора в нормальных условиях. Весь вид "заточен" на поддержание стабильности и удаление или буферирование любых изменений в генотипе.

Поскольку половое размножение служит буфером по сохранению репродуктивной способности вида, то никакой внутривидовой конкуренции не может быть по определению. Хотя Дарвин предложил конкуренцию внутри вида, но ещё Докинс показал, что он не прав. Внутри вида частой является взаимопомощь. Обезьяны нападают на тигра или льва и гибнут за стаю. Но вид выживает. Крысы смертники пробуют пищу, а остальные смотрят. Если погибли, то эту пищу остальные не едят.

Время от времени происходит спонтанное удвоение генов: хромосома в результате ошибки репликации ДНК (пока не ясно, есть ли молекулярные машины, ответственные за данный процесс) дает начало хромосоме, в которую входят уже две копии данного гена, расположенные одна за другой. Скорее всего, это результат кроссинговера. При этом одна половая клетка будет не иметь данного гена, а вторая будет иметь две копии. Затем эмбриогенез отсекает организмы, зиготы, которые могут развиваться из первой, лишенной данного гена половой клетки.

В результате полового размножения могут образоваться гомозиготы по двойному гену. Без полового размножения диплоидный вид не будет диплоидным в функциональном отношении. Кроме того, половое размножение дает ещё одно преимущество – у видов, размножающихся половым путем, есть еще один источник наследственной изменчивости – рекомбинация, то есть "перетасовка существующих последовательностей ДНК (111).

12.13. МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ ВИДОВ

Видообразование — процесс возникновения новых видов. Сущность видообразования состоит в создании различных репродуктивно изолированных наборов адаптивных сочетаний генов. Продолжая поиск бытовых аналогий, эволюцию можно сравнить с магнитной пленкой для видеомэгнофона, которая чем больше она раз проигрывается, тем хуже и далее от оригинала становится воспроизведение. Наконец, она начинает подходить только для одного типа видеомэгнофона, остальные ее не проигрывают.

Поддержание сорта, как поддержание породы животных означает удаление отклонений. Это совершенно не то, что видообразование. Тем не менее, искусственный отбор против гибридных форм всего за несколько поколений привел к заметному усилению репродуктивной изоляции между видами или сортами.

Как образуется новый вид с точки зрения молекулярной биологии? Механизмы видообразования, выводимые из знания способов передачи наследственности могут быть представлены следующим образом. А. Случайным образом могут быть хромосомные мутации, хромосомные скачки, а точнее полиплоидизация. Но обычно вид быстро изолирует необычные особи с помощью признаков полового отбора и поведения. Поэтому вероятность такого способа образования нового вида очень низка. Для успеха необходимо, чтобы совпали несколько маловероятных событий. Два других способа более вероятны. Б. Когда вследствие расширения ареала обитания или из-за других причин возникает территориальная изоляция части популяции. В. Когда вид оказывается на краю гибели. Каков же молекулярный механизм видообразования и в последних двух случаях? Скорее всего, происходит гибридизационный скачок (см. чуть ниже). Затем формируются половые и поведенческие признаки, характерные для новой популяции. Как только какие-либо причины ограничивают

свободное скрещивание, так сразу фенотипические (а зачастую и заметные генетические) отличия начинают себя проявлять. Эти признаки отсекают другой вид, бывший вид, от участия в половом размножении.

Как правило, виды возникают в результате нестабильности. Либо численность особей вида увеличивается и вид расширяет зону своего обитания и потом разделяется, или же вид оказывается под угрозой вымирания. Если численность особей вида увеличивается и зона его обитания расширяется, то вид расщепляется на подвиды в зависимости от несовместимости скрещивания. Эти подвиды дают начало новым видам. То есть для образования нового вида части популяции нужно отделиться территориально. Обособление популяции способствует видообразованию. При увеличении ареала обитания вида за счет накопления гибридных элементов крайние части вида отходят друг от друга, а затем приобретают несовместимость по скрещиванию.

Во втором случае, если вид оказывается под угрозой вымирания, то начинается поиск нового варианта – включаются механизмы ускоренного мутагенеза, а выжившие особи дают начало новому виду. Тем самым создается новый вид, приспособленный к новым условиям, или же он вымирает, как мамонты или динозавры. В последнем случае происходит как бы гибель старого вида и возникновение нового. Более того, в принципе один вид может превратиться в другой, а потом другой в третий.

12.14. РОЛЬ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Важным является вопрос и о схеме эволюции или строении эволюционного дерева. Со времен Дарвина процесс видообразования представлялся в виде ветвящегося дерева, когда сходный вид делится на несколько ветвей - новых видов. При этом каждая ветвь может делиться дальше, и так до бесконечности. Отсутствие поперечных перемычек между ветвями показывает, что каждый вид эволюционирует сам по себе. Он должен сам приспособливаться к внешней среде. Вид как бы не может "посоветоваться" с другими видами, перенять их опыт, заимствовать их полезные "открытия". Расчеты, основанные на такой модели эволюции, показывали, что жизнь не могла успеть за 4 млрд. лет своего существования пройти путь от первой бактериальной клетки до человека (65).

Другое дело, если бы эволюционирующие виды могли обмениваться опытом! Если бы все полезные открытия становились бы "общим достоянием" и могли быть использованы другими видами! Во времена Дарвина ничего не было известно о подобных механизмах. Однако сейчас уже очевидно, что горизонтальный обмен информацией между ветвями "эволюционного древа" существует! Оказалось, что геном всех эукариотов (т.е. всех животных, растений, грибов и простейших) возник в результате слияния, интеграции, симбиоза геномов нескольких разных групп бактерий. Значит, ветви "эволюционного древа" разделяются не безвозвратно и могут снова сливаться, образуя уже не дерево, а сплетение, сеть (65).

Раньше считалось, что как только вид делится на два, и между ними возникает репродуктивная изоляция, то они эволюционируют дальше сами по себе по схеме "случайные мутации плюс естественный отбор". Расчеты, однако, показали, что при такой изолированной эволюции отдельных видов на основе случайных мутаций и отбора жизнь просто не успела бы за сравнительно недолгий срок своего существования (4 млрд. лет) развиться от простейших форм до таких высокоорганизованных, как млекопитающие и человек. Важнейшее открытие последних десятилетий - явление горизонтального обмена генами, который, как оказалось, распространен в природе очень широко и вовсе не ограничивается бактериями, как думали раньше. Эукариоты тоже способны заимствовать чужие гены. Виды их могут обмениваться друг с другом наследственной информацией.

Данные геномики позволяют утверждать, что в ходе эволюции происходил горизонтальный перенос генов как внутри царств, так и между ними. Учет горизонтального обмена генами, показывает несостоятельность "традиционных" эволюционных реконструкций (69). При таком обмене формировались одинаковые признаки "независимо" (и часто почти одновременно) в нескольких разных направлениях эволюции. Если учесть горизонтальный обмен генами, то эволюция уже будет не похожа на ветвящееся дерево. На самом деле это не дерево, а сеть. На нем имеются связи между ветвями, но не как в хаотическом спутанном клубке, а как перемычки между ветвями устремившегося вверх дерева (65).

Поэтому любое "удачное изобретение" одного из видов становится доступным и может быть заимствовано всеми остальными.

Биосфера теперь представляется единой информационной средой, в которой вирусы и различные мобильные генетические элементы распространяют информацию примерно так же, как в человеческом обществе благодаря устной и письменной речи достижения и открытия одних людей становятся известными другим и могут ими использоваться (65).

Конечно, этот процесс горизонтального обмена вовсе не является бесконтрольным и неорганичным. Он более-менее таков только у прокариот, которые, действительно, обмениваются генами достаточно свободно и в каком-то смысле могут рассматриваться как единый, огромный и невероятно полиморфный вид. Эукариоты выработали специальные сложные адаптации для того, чтобы ограничивать и контролировать этот процесс. Важнейшими из этих адаптаций являются половое размножение и репродуктивная изоляция видов (изоляция, конечно, тоже не абсолютная); собственно, именно появление полового размножения и репродуктивной изоляции и привело к формированию нового класса биологических систем – эндогамных видов. Но и эукариоты способны заимствовать чужие гены. Например, показано, как анаэробная паразитическая амеба (эукариотический организм) "позаимствовала" у бактерий гены ферментов анаэробного метаболизма (69).

Горизонтальный перенос происходит не очень часто, поэтому мы и видим сравнительно небольшой процент недавно приобретенных генов. Однако с течением эволюционного времени суммарный эффект горизонтального переноса накапливается как снежный ком (65).

12.15. СКАЧКООБРАЗНОСТЬ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Согласно дарвинизму, процесс видообразования (=эволюция) есть процесс непрерывный и постепенный. Но возникает закономерный вопрос, а почему нет переходных форм? Ведь практически отсутствуют переходные виды между классами (рыбы и пресмыкающиеся, пресмыкающиеся и птицы, млекопитающие и человек). Переходные формы существуют. К примеру, зубры и бизоны (и видимо вымершие туры) сильно отличаются по фенотипу, но таки еще не утратили способности скрещиваться, тоже самое относится к зебрам и лошадям (потомкам тарпанов). Но дело в том, что подобные примеры крайне редки.

При дискретном видообразовании должно быть разнообразие переходных форм, которые реально должны существовать и сейчас. Т.к. эволюционные мутации производит "природа", а не человек, то целенаправленными они быть не могут, а могут быть только случайными. Следовательно, сейчас должно существовать множество параллельных переходных видов! Куда они делись? Одним из возможных ответов является утверждение о том, что сложно найти большое количество останков. Но тогда почему отсутствуют только останки этих переходных видов?

Сам вид является дискретным понятием, как и любое понятие человеческой классификации действительности. Более того строго говоря, эволюция идет не в видах (абстракциях), а в конкретных популяциях. И собственно дискретным процессом здесь является лишь акт наследования генов конкретной родившейся особью.

Видообразование может быть основано на полиплоидизационном или хромосомном скачке, гибридным скачке или на скачке, связанном с резкой активацией мутагенеза. Обмен же крупными кусками генома ещё раз доказывает, что появление видов почти всегда происходит путем качественного скачка. Самое интересное, что скачки вообще – обычное дело. Одна мутация у дрозофилы и вместо усика – нога. Одна мутация и вместо двух крыльев четыре. Но что такое скачок? Это, прежде всего изменение числа хромосом. Полиплоидизация происходит сразу, скачком. Скачек частоты генов–аллелей обычно ассоциирован с прохождением популяции через "бутылочное горлышко" – период резкого сокращения популяции. Тот самый "имбридинг". У американских индейцев, к примеру, нет первой группы крови. Потеряли, когда переселялись в Америку.

Можно сказать, что вид есть сохранение одного и того же аттрактора. Математически аттрактор (англ. attract — привлекать, притягивать) — множество состояний (точнее — точек фазового пространства) динамической системы, к которому она стремится с течением времени. Так, наиболее простыми вариантами аттрактора являются притягивающая неподвижная точка (к примеру, в задаче о маятнике с трением о воздух) и периодическая траектория (пример — самовозбуждающиеся колебания в контуре с положительной обратной связью), однако бывают и значительно более сложные примеры. В биологии аттрактор – это 95% попаданий. Иногда происходит сдвиг на новый аттрактор, который долго и стабильно воспроизводится.

Итак, вид образуется скачком. Лысенко совершенно правильно говорил, что в природе наблюдается не постепенное эволюционное развитие, а революционные скачки, при которых один вид превращается в другой. Сейчас стало ясно, что во время скачка происходит гибридный и хромосомные скачки. Создается как бы новый аттрактор.

Скачок имеет место быть во всех трех случаях: во время полиплоидизационного скачка, во время гибридного скачка и во время усиленного мутагенеза. Гипотеза о постепенности изменений не верна. Никакой постепенности накопления нет. Хотя постоянно идут мутации, но они не заметны. Поэтому не верна идея постепенности – идут скачки, отбор мутаций и рекомбинаций генов (без мутаций) которые могут дать новую комбинацию признаков. Новый вид у тех, кто с половым размножением проявляется в изменении числа хромосом с сохранением притирки новой комбинации и предупреждения гибридной мРНК. Отмечу, что в своей книге ДеФриз (148) придерживался гипотезы, говорящей о том, что эволюция происходила в результате крупных скачков, а не постепенно, как считал Дарвин. То есть Лысенко опять оказывается прав.

12.16. РОЛЬ ПОЛИПЛОИДИЗАЦИИ

Одним из способов видообразования на основе полиплоидии является так называемое "мгновенное" видообразование. Оно возможно на самом деле при быстром изменении кариотипа путём полиплоидизации. Да! Число хромосом – это важнейший ограничитель видов. Однако хромосомные проблемы преодолеваются, если нескрещиваемость близких видов обойти путем увеличения кратности набора хромосом, увеличением пloidности. Например, если сделать тетраплоидность, то можно скрещивать виды (как они будут развиваться и как будут обойдены проблемы, связанные с неправильным положением белков в хромосомах я расскажу чуть позднее).

Известны группы близких видов, обычно растений, с кратным числом хромосом. Существующие в природе естественные ряды гибридных видов растений возникли, вероятно, именно таким путем. Так, известны виды пшеницы с 14, 28 и 42 хромосомами, виды роз с 14, 28, 42 и 56 хромосомами и виды фиалок с числом хромосом, кратным 6 в интервале от 12 до 54. Например, 28 хромосомная

пшеница (*Triticum durum*) или 42 хромосомная пшеница (*Triticum vulgare*). По некоторым данным, гибридогенное происхождение имеют не менее трети всех видов цветковых растений. Но то же самое найдено у мышей полевки. Полиплоидизационный механизм доказан и для некоторых видов животных, в частности, скальных ящериц, земноводных и рыб.

Как совершается скачок в числе хромосом, ведущий к образованию нового вида? Как это происходит и почему, сказать сейчас трудно. Но, видимо, новое деление числа хромосом оказывается более выгодным для нового набора белков, которые в сущности одни и те же, но их нефункциональные части как бы взаимодействуют хуже, чем раньше. Новый набор хромосом делает такое взаимодействие более удобным что ли.

Удвоение генов позволяет обходить проблему видового ограничения. Особенностью видообразования через полиплоидизацию является то, что он приводит к возникновению новых видов, всегда морфологически близких к исходному виду. Как я уже отмечал выше, при скрещивании различных видов потомство обычно бывает стерильным. Это связано с тем, что число хромосом у разных видов различно. Несходные хромосомы не могут нормально сходить в пары в процессе мейоза, и образующиеся половые клетки не получают нормального набора хромосом. Однако, если у такого гибрида происходит геномная мутация, вызывающая удвоение числа хромосом, то мейоз может протекать нормально и дать нормальные половые клетки. Однако не у всех потомков, а только у ограниченного их числа.

После полиплоидизации получение жизнеспособного организма возможно только в том случае, если удастся найти такую комбинацию разделения и спаривания хромосом, при которой аллели генов становятся комплементарны, то есть занимают симметричные позиции в новых парах хромосом. Условием выживания после полиплоидизации является такое новое разделение парных генов, когда они оказываются в каждой новой паре хромосом и желательно в такой позиции, которая не будет вести при кроссинговере хромосом к потере гена в одной из хромосом. Тогда может образоваться новый вид. При этом новый вид приобретает способность к размножению и утрачивает возможность скрещивания с родительскими формами.

Если изменить число хромосом, то соответствующие гены–аллели не будут расходиться в новые дочерние клетки. Из–за того, что они могут располагаться не комплементарно. Например, пусть гены "А" и "а" располагаются в хромосоме 2. После изменение числа хромосом они могут оказаться в разных хромосомах. А в хромосоме 1, а "а" в хромосоме 2. Тогда возникает ситуация, что только 25% полученных от слияния гамет зигот будут жизнеспособны. И вот тут, видимо, включается процесс использования мобильных генетических элементов.

Это может продолжаться до тех пор, пока все гены не встанут на правильные места в соответствующих хромосомах. А до этого момента многие виды переключаются на бесполое развитие - партеногенез. Если правильное распределение генов между новыми парами хромосом не удастся получить сразу, то новый вид некоторое время может размножаться партеногенетически, то есть без участия полового процесса. Например, некоторые виды кавказских ящериц, имеющих гибридное происхождение, триплоидны и размножаются с помощью партеногенеза.

Наличие мобильных элементов позволяет предположить, что после видового скачка и изменения числа хромосом именно стрессовая ситуация, возникающая для организма приводит к резкому увеличению подвижности мобильных элементов, что, в конце концов, может привести к тому, что все пары генов окажутся в соответствующих друг другу хромосомах. Но даже после того, как с помощью мобильных элементов гены–аллели разведены в соответствующие хромосомы еще не ясно выживет новый вид или нет. Мне кажется, что на этом этапе вступает в действие и такой фактор, как общее соответствие генотипов. Идет также подгонка генных спектров с целью исключения гибридизации молекул мРНК.

Итак, для изменения числа хромосом нужен скачок и затем проверка соответствия генома по РНК и по расхождению хромосом. То есть, в качестве нового вида будет только та комбинация числа хромосом, которая позволит получить те же гены в каждой половине генома. Скачок должен быть резкий и быстрый. Но он должен вести к такой ситуации, что, во–первых, не будет гибридизации мРНК и во–вторых, гены должны попасть хотя бы по одному соответствующему гену в каждую пару хромосом.

Другим условием появления нового вида является необходимость, чтобы соответствующие гены находились в комплементарных

хромосомах и более того в комплементарных участках данной комплементарной пары хромосом. Поэтому требуется усиленный горизонтальный перенос и активация работы мобильных элементов хромосом, открытых Мак-Клинток. Новый вид может возникнуть только тогда, когда есть перенос большого числа генов и кусков ДНК. Важно также, чтобы новое число хромосом появилось у двух особей мужского и женского пола. Кроме того, для того, чтобы после хромосомного скачка появился новый вид, нужна территориальная или поведенческая или основанная на внешних признаках изоляция. Ведь после того, как какая-то часть популяции одного вида оказывается изолированной, то возникают предпочтения при половом отборе к тем признакам, которые носят представители именно данной части популяции. Тогда начинается инбридинг и потомство новой, более приспособленной пары путем инбридинга быстро вытесняет остальную популяцию, как чужаков.

Я уже писал, что "буферность" генома отсекает почти все мутации. Если же часть популяции изолируется от главной популяции и она имеет двойной ген, то достижение гомозиготности может стать шагом на пути образования другого вида. Выжить может лишь та полиплоидная популяция, которая репродуктивно будет изолирована от родительской.

Если редкие особи, несущие новую комбинацию генов, плохо совместимую с прежней, могут скрещиваться между собой или самооплодотворяться, то число их будет быстро увеличиваться. Возникает ситуация, которую эволюционисты называют инбридинг или близкородственное скрещивание. Закрепление новых сочетаний генов будет происходить быстрее и обойдется дешевле.

12.17. ГИБРИДИЗАЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Как же происходит образование вида согласно гибридной гипотезе видообразования? Работа генома может быть нарушена путем внедрения гена, который дает мРНК, которая слипается сама с собой или с другими мРНК. мРНК нового гена может склеиваться с мРНК другого гена и блокировать синтез белка на основе информации, содержащейся в мРНК. Сначала в организме накапливаются мутации, которые ведут к образованию молекул мРНК, способных к внутримолекулярному и межмолекулярному склеиванию. Сначала они гетерозиготны и рецессивны. И практически незаметны. Потом становятся гомозиготными и рецессивными, потом количество таких пар возрастает до такого

уровня, что организм переходит на новый уровень гибридационного контроля. Накопление огромного числа мутаций в подавляющем большинстве особей приводит к тому, что самые крайние особи уже не могут скрещиваться друг с другом. Они вроде бы и могут, но меньше, чем в 95% дают полноценное потомство. Например, монголы и африканские негры, собаки: таксы и доги.

Если получаемые в результате трансляции мРНК будут склеиваться с друг с другом, то это будет нарушать работу генома, препятствуя работе генов друг с другом. Поэтому идет проверка на сопоставимость генотипов. Сопоставимость генотипов на предмет исключения склеивания мРНК, если вид этот тест проходит, то он выживает. Если учесть возможность гибридизации мРНК разных белков, то возникает возможность, что во время естественного отбора идет отбор целостных комбинаций генов, а не отдельных генов. Как подбираются наборы белков и РНК, пока не ясно. Скорее всего, постоянная изменчивость генов буферизуется геномом и действием фактора гибридизации мРНК. Плохие комбинации отсекаются уже на стадии эмбриогенеза. Главным фильтром вредных мутаций и несмешиваемых комбинаций генотипов является эмбриогенез, а не рецессивность.

После бессмысленной мутации требуется согласование генотипов. Что это значит? Это значит, что во время эмбриогенеза, когда деспирализуются все участки ДНК и пробуются на предмет возможного синтеза все белки, клетки как бы пробуют не возникнет ли внутримолекулярная или межмолекулярная гибридизация, повреждающая функцию клетки необратимо. Особенно опасна внутримолекулярная гибридизация. Случайный белок может повредить функционированию генома, так как его мРНК может склеиваться с мРНК других белков и малых РНК. Он ведь не прошел тестирования в эволюции на предмет сопоставимости генов. Чтобы накапливались гибридационные мутации, нужно, чтобы был удален усредняющий эффект вида и эмбриогенеза. Вид есть способ поддерживать гибридационную чистоту генотипа.

Отбор жизнеспособных видов, видимо, шел и по пути проверки совместимости нуклеотидных последовательностей РНК. Природа подбирала комбинации аминокислот, обладающих каталитическими и регулирующими свойствами, свойствами присоединения к липидному бислою, но одновременно шел отбор комбинаций цепей нуклеотидов, чтобы не было гибридизации мРНК, рРНК и тРНК. Шла долгая подгонка комбинаций белков друг к другу. Поэтому в

процессе видообразования надо белки было подобрать так, чтобы мРНК разных белков не склеивались, не подвергались гибридизации. Гибридная стерильность – это стерильность их гибридных потомков. Бесплодие при скрещиваниях между различными видами, имеющими одинаковый набор хромосом может быть связано как раз с гибридизационными осложнениями.

Видимо, имеется гибридизационное давление на вид. Он стремится к усреднению, к имбридингу. Черные любят белых, белые – черных, низкие – высоких, высокие – низких. Задача усреднить генотип и сделать вероятность успешного зачатия близкой к 95%. Никакой конкуренции внутри вида нет и быть не может. Благоприятные мутации для внутривидового отбора не существуют. Если бы был внутривидовой отбор, то вид бы потерял стабильность и способность к размножению. Поэтому идеи программы Дом 2 (борьба всех против всех и всегда) и являются противными природе не только человека, но и всей биологии.

Отбор генов шёл на основе гибридизационной совместимости. Предположим, что имеются аллели А и Б, В и Г. Изогены А и Г несовместимы, изогены Б и В также несовместимы. Тогда выживут комбинации Б и Г или А и В. Гибридизационный скачок получается, когда у нового организма оказываются негибридирующие гены, но при смешивании его генов с генами другой гибридизационной популяции возникают межмолекулярные гибриднионные дефекты. Когда во всех аллелях оказываются гибридизационно совместимые гены.

С точки зрения предупреждение молекулярной гибридизации *in vivo*, наилучший способ закрепления новой генной комбинации — это образование собственного нового вида. Видообразование — это действительно самый быстрый и эффективный способ закрепления нового адаптивного сочетания генов. Оно гораздо более эффективно, чем массовый направленный отбор в большой полиморфной размножающейся популяции, где сочетание, которому благоприятствует отбор, непрерывно разрушается в результате полового процесса; и оно, безусловно, более эффективно, чем совместное действие отбора и перемещения генов в разделенной видовой популяции, где новая форма всё ещё скрещивается со старыми.

12.18. УСКОРЕННЫЙ И РЕГУЛИРУЕМЫЙ МУТАГЕНЕЗ

Третьим механизмом, ведущим к возникновению нового вида, является ситуация, когда вид находится на пороге исчезновения. Усложнение или существенные изменения генома происходят в то время, когда вид проходит стадию бутылочного горлышка, то есть находится под угрозой уничтожения (185). В этом случае организм сам включает усиленный мутагенез. Усиленный мутагенез возникает тогда, когда организм выключает буферные механизмы генома. Это ещё раз косвенно доказывает, что частота мутаций достаточно высока (см. раздел 6.8).

12.19. РОЛЬ ПОЛОВОГО ОТБОРА

То, что межвидовые гибридные потомки обычно более низкого качества было замечено ещё в XIX в. В конце XIX в. было высказано мнение, что предотвращение скрещивания между видами должно быть селективно выгодно таким видам. Селективное преимущество при этом будет обуславливаться «более низким качеством гибридного потомства» по сравнению с «внутривидовым» потомством и будет вести к распространению негибридизирующихся форм в пределах каждой видовой популяции.

Эволюционисты выделяют также отбор, направленный на репродуктивную изоляцию. Отбор, направленный на изоляцию, не представляет собой универсального процесса. Конечная его цель — предупреждение возможности скрещивания между двумя видами. Наиболее эффективным образом эта цель может быть достигнута путем создания таких механизмов, которые действуют до оплодотворения. Для того, чтобы предупредить бесполезную трату энергии при межвидовом скрещивании, виды формируют опознавательные признаки и в большинстве групп животных хорошо развиты особенности ухаживания. К ним относятся брачное оперение, демонстрационное поведение и песни у птиц, брачные танцы и обонятельные сигналы у насекомых и т. д. Разного рода опознавательные сигналы различны у разных видов. Их функция состоит в том, чтобы способствовать внутривидовому и препятствовать межвидовому спариванию.

В отличие от общепринятых гипотез, описывающих роль полового отбора лишь как дополнение к естественному отбору, моя гипотеза оценивает роль полового отбора по-другому. После территориальной изоляции, после хромосомного скачка (или полиплоидизации), после гибридного скачка, после создания нового генотипа путем ускоренного мутагенеза

необходимо новую комбинацию генов проверить на гибридационную совместимость и убрать возникшие гибридационные нарушения и в этом плане роль полового отбора чрезвычайно важна.

Половой отбор направлен на поддержание высокой репродуктивной способности вида. А раз так, то половой отбор должен направлен на усреднение, на поддержание репродукционной способности, поэтому внутривидовая конкуренция не может быть главным фактором отбора, так как она мешает данной главной задаче вида. Всех других, отличных по внешним признакам, особей выкидывают. С помощью признаков полового отбора и поведения вид изолирует индивидуумы, несущие отличия. Половое отбор быстро создает набор признаков, которыми новая популяция отмечается привлекательными и ведет к изоляции половой и поведенческой: хвост павлина, определенная форма оволосения лобка и соотношение размеров таза и талии у женщин. А половое размножение быстро закрепляет изоляцию, предпочитая те сочетания генов, которые не дают осложнений связанных с гибридизацией нуклеиновых кислот.

Репродуктивная изоляция (то есть создание условий, при которых затруднено получение потомства от особей, происходящих разных популяций) ведет к разделению видов. Почему представители вида любят себе подобных, чтобы убрать возможность гибридационных мутаций? Чтобы не портить "буферность" генотипа данного вида. Непохожие кажутся уродливыми. Эволюция шла по пути увеличения надежности воспроизводимости. Происхождение видоспецифичных признаков, связанных с ухаживанием, следует, вероятно, объяснять главным образом отбором, направленным на репродуктивную изоляцию. Признаки, связанные с ухаживанием, действуют как факторы, стимулирующие половое поведение, и могут быть, во всяком случае, до некоторой степени, результатами отбора, направленного на повышение продуктивности как таковой. В животном царстве, признаки, связанные с ухаживанием, представляют собой главным образом продукты отбора, направленного на изоляцию.

Недавно доказана невозможность "обратной перемотки" эволюции. Как пишет Лента.ру, *"в качестве модели была выбрана популяция плодовой мушки (*D. melanogaster*), перенесенную из естественной среды обитания в лабораторию в 1975 году. В лаборатории мухи развивались в различных условиях. Так, часть насекомых*

испытывала постоянный недостаток пищи, у других искусственно поддерживали различную продолжительность жизненного цикла. У плодовых мушек она может составлять от десяти дней до месяца, поэтому за два десятка лет насекомые успели развить те или иные адаптации. После завершения этапа "лабораторной эволюции", исследователи поместили мух из разных групп обратно в дикую природу. После смены 50 поколений насекомых, ученые вновь забрали мух в лабораторию и провели генетический анализ. Согласно их результатам, возвращения к исходному состоянию у мух не произошло. мухи адаптировались к окружающим условиям не путем "обратного" изменения генов, а путем их новой модификации".

12.20. ЕСТЬ ЛИ МУТАЦИИ, БЛАГОПРИЯТНЫЕ ДЛЯ ДАННОГО ВИДА?

Большинство ученых, занимающихся эволюцией убеждены, что эволюция основана на отборе благоприятных признаков. Даже в учебнике Альбертса (127) говорится о благоприятных мутациях.

Хотя, как пишет Александр Марков (67), эволюция шла не только за счет отбора одиночных мутаций, которые улучшали выживаемость, но главным образом "за счет блочно-модульного принципа". Под благоприятными мутациями имеют в виду те, которые приводят к образованию устойчивой "новой сущности" с новыми качествами - способной сохраняться и размножаться в реальных условиях, сохраняя приобретенные новые признаки. Но существование таких мутаций случайного характера не доказано для многоклеточных организмов вообще. Нет, этой связки с видообразованием в понятие мутации нет. Благоприятная - означает лишь повышение шансов на появление нового вида. Тем самым, эволюционисты считают, что ошибки дают селекционное преимущество (182, С. 32). Но чем выше стоит по эволюционной лестнице организм, тем лучше у него отработаны система "буферирования" ошибок.

На самом деле, подавляющее большинство появляющихся в природе ошибок, мутаций или являются нейтральными или повреждающими. Более того, на самом деле внутривидового естественного отбора не существует, пока не создаются неблагоприятные условия. Тогда организм включает усиленный мутагенез, что ведет к перебору вариантов. Лишь как исключение некогда полученные мутации, дающие преимущество и спрятанные в виде рецессивных признаков могут помочь. В реальности, любая

мутация, прежде всего, буферизируется, а потом удаляется через гомозиготный или гибридационный механизм.

Поэтому есть повреждающие мутации, но нет благоприобретенных мутаций, так как любая мутация нарушает баланс на гибридизацию и т.д. снижает буферную емкость генома. Благоприобретенными можно назвать мутации, которые накапливаются в изолированной популяции в новых условиях, в процессе образования вида. А так, когда условия окружающие более или менее стабильные, то любые мутации плохие. Нет положительных или благоприобретенных мутаций в генах. А так все мутации, плохие. Они ведут к уменьшению "буферности" генома и гибридационным осложнениям, гибридационному ингибированию генов. Большинство организмов борется с увеличенным мутагенезом, увеличивая "буферность" системы генома. Даже в бактериях соотношение повреждающих и адаптивных мутаций равно 1 000 000 к 1 (182. С. 153).

Дубинин основной ошибкой Лысенко, как ученого, называет неверное утверждение Трофима Денисовича о том, что новый вид в принципе можно вывести за 2-3 года, а не за 10-15, как это известно из селекционной практики. Между тем ученик Лысенко академик Ремесло, в самом деле, вывел несколько сортов озимых путем температурного "воспитания" яровых, и именно за указанные сроки - 2-3 года. Один из них - "Мироновская - 808", еще несколько лет выращивали после войны в Подмоскovie. Ныне установлено, что под влиянием "стресса" (подзимний посев яровой пшеницы - чем не "стресс"?) мобильный контролирующий аппарат генома так перестраивается, что начинается процесс унаследования нового свойства. И возникающие при этом наследственные изменения носят явно приспособительный характер. Таких примеров сейчас сотни. Программа вида есть, но она зачастую записана не напрямую в ДНК. Она не всегда видна исследователю, но она отобрана в ходе эволюции. Поэтому генетическую стабильность легко сломать, если знать ее ахиллесовы пяты, что и утверждал Лысенко.

В своё время эксперименты акад. Ремесло с выведением новых сортов и в частности с полиплоидизацией показали, что новые виды действительно можно выводить. При образовании видов имеются качественные скачки, основанные на постепенном накоплении невидимых мутаций, которые не проявляются в видимых функциях и каталитической активности не проявляются на внешних признаках.

Возникновение нового вида переход связано с качественным изменением – изменением числа хромосом. Образование вида для животных, размножающихся половым путем суть изменение числа пар хромосом. Между тем, даже сейчас в молекулярной генетике все сомнения во всеобщности принципа эволюции путем отбора только случайных изменений в генеративных клетках жестко пресекаются (117).

Что касается внутривидовой конкуренции, то в своей книге Докинз доказал (28), что взаимопомощь имеет главную роль в выживании комбинаций генов. Более того гибридизационная гипотеза образования вида требует, чтобы внутри вида была взаимопомощь. В природе нет селекционера, который жестко отбирает и поэтому большинство мутаций оказывается без последствий. Идет естественный отбор не генов, а комбинаций генов, но иногда это проявляется как отдельный ген. Поэтому нет никакого эгоистичного гена по Докинсу (28). Можно утверждать, что отбора единичных мутаций в прямом смысле слова нет. Отбор идет не по ресурсам, а по половым признакам (хвост павлина, женщины с оволосением лобка). С точки зрения информационной теории единицей отбора является не ген, а целостный организм (182. С. 115).

Во многих случаях видообразования обнаруживают не увеличение, а снижение суммарного количества ДНК в геноме. Сравнение хромосомных наборов козы и овцы – животных разных родов – обнаружило одинаковые количества ДНК и визуальную идентичность кариотипа, включая и распределение Г полос. При одинаковом числе хромосом у четырех видов сусликов ($2n$ равен 36) и сходных Г полосах у них имеются заметные отличия в гетерохроматине и в количестве быстро реассоциирующихся повторов. т.е. у них мобильные элементы хромосом построили разные комплементарные генные пары при одинаковом числе хромосом.

Таким образом, видообразование происходит не путём накопления невидимых мутаций, которые влияют на точечные изменения в том или ином гене, а через подбор различных для разных клеток одного организма комбинаций невидимых мутаций. Следовательно, взгляды Лысенко на процессы видообразования (а Лысенко утверждал, что виды образуются скачком и что не внутривидовой конкуренции) опять оказываются более обоснованными, чем взгляды формальных генетиков. Опять Лысенко оказался прав, опять взгляды Лысенко о вредности внутривидовой конкуренции оказываются единственно

верными. Мне представляется лицо академика Лысенко, который щурит брови и говорит мне: "Видишь, Сигизмунд, и здесь я оказался прав".

ГЛАВА 13. В ЧЕМ БЫЛ НЕПРАВ ЛЫСЕНКО?

"...закон не писан, если писан, то не читан, если читан, то не понят, если понят, то не так"... "Верю, верю! Вперед в страну дураков!" (народные наблюдения).

В данной главе я подведу итоги моего анализа вопроса о том, кто был прав: формальные генетики или мичуринцы, а также разберу немногочисленные ошибки Лысенко.

В течение 20 века одной из наиболее популярных наук была наука классическая или, как ее называли во времена Лысенко, формальная генетика, которая была основана и до сих пор основывается на следующих мифах.

1. Имеется особое наследственное вещество, которое только и ответственно за хранение и передачу наследственной информации.
2. Гены – мелкие шарики.
3. Имеется связь один особый ген – один особый признак
4. Наследственная информация стабильна
5. Изменения фенотипа случайны.
6. Благоприобретенные признаки не передаются.

По этим пунктам и имелись основные расхождения между мичуринцами и формальными генетиками. По этим пунктам и прошла линия разлома.

Наш анализ показал, что современные гипотезы в области молекулярной биологии больше соответствуют идеям Лысенко, а не формальных. Многие положения Т.Д.Лысенко по генетике, которые не признавались его современниками, в настоящее время полностью подтвердились, как, например, положение о том, что наследственность может передаваться не только половым путём, но и соматическими клетками... В блестящей статье Голубовского (25) показывается роль эпигенетических механизмов наследования (последние данные по этому вопросу см. Приложение III). Это доказывает, что мичуринцы были правы, сомневаясь в жесткости так называемых законов расщепления признаков Менделя.

13.1. ЛЫСЕНКО И ЛЫСЕНКОВЦЫ

Надо посмотреть на дискуссию на сессии ВАСХНИЛ глазами 1948 г. Акад. Дубинин формулирует в своей книге так: его практические результаты были значительны, но он занял в корне неверную (и пагубную для советской биологии) теоретическую позицию по отношению к только что нарождавшейся мощной науке - молекулярной генетике. Ее скромные результаты на начальном этапе, с избытком (якобы, по Дубинину) перевешиваются последующим бурным развитием. И вина Т.Д. Лысенко как руководителя советской биологии в том, что он не понял значения новых научных методов и, пользуясь своим положением и авторитетом (заслуженным - что признает Дубинин - С.М.) попросту затоптал первые их ростки в СССР. Например, Лысенко обвинялся формальными генетиками также в том, что Лысенко был против полиплоидизации, которая позволяла кратно увеличивать число хромосом и создавать новые виды растений. Я не смог найти высказываний Лысенко против полиплоидизации. Но даже, если это и так, то многие выдающиеся ученые были против открытий других ученых, которые в чем-то опровергали их собственные достижения. Классический пример Эйнштейн, который так и не принял квантовой механики.

В истории науки есть масса примеров, когда ученые были убеждены в неправильной научной модели, например, модели флогистона, модели мирового эфира, модели теплорода. Даже Менделеев, создатель периодического закона, допустил научную ошибку, считая, что закон основан на увеличении атомной массы. На самом деле свойства элементов периодически изменяются на основе увеличения заряда атомного ядра.

Вообще, мне очень странно видеть, как нынешние российские ученые, верующие в бога, осуждают Лысенко и Лепешинскую за веру в свои гипотезы. Если ученый верит в схождения огня на Пасху, то почему бы ему не верить, что передача наследственных механизмов есть провидение бога и их изучать не надо, ибо пути господни неисповедимы? Почему бы не поверить, что свои "открытия" самозарождения жизни Лепешинская делала под божественным воздействием? Да что ученые! Общество стремительно погружается в мракобесие. Сейчас в России идут суды над учением Дарвина. Астрология по телевизору каждый день. Неопознанные летающие объекты, учение Фоменко... И поговоришь с учеными и они, как правило, верят хотя бы в одно из всех этих мракобесий, идущих по телеящику.

Заместитель директора Института общей генетики Российской академии наук антисталинист Илья Захаров-Гезехус утверждает на страницах популярной газеты «Московские новости». (2005 г.), что Трофим Лысенко не был сознательным фальсификатором. Он будто бы принадлежал к типу параноидальных личностей, слепо верящих в свои идеи.

На таком поприще, конечно, могли появляться шарлатаны типа Презента, Бошьяна, а может, и Лепешинской и т.д. Но они тоже хотят поживиться. Но шарлатанам помогали хрущовы, рапопорты, нейфахи... На том же поле играли философы, которым нечего было делать. Они подливали масла в огонь и сделали обычную научную дискуссию административной. Бюрократы не понимали науку, но к ним постоянно обращались ученые, как в случае Жебрака.

И снова позволю себе процитировать С. Руссиянова (94): *"Вот только совершенно непонятно – при чём тут личность И.И. Презента, а также идеологическое и философское обоснование Презентом работ Лысенко к самим работам Лысенко? Или Лысенко должен был публично запретить Презенту интерпретировать свои работы (интересно, как он мог бы это сделать, да и сферы их интересов различались)? Между прочим, если Презент был так дорог Лысенко, почему он позволил исключить его из КПСС? Ведь по логике антилысенковцев, Трофим Денисович был просто всемогущ и вездесущ. Кстати говоря, это один из стандартных приёмов противников Лысенко, который используется ими на протяжении всей дискуссии и продолжает использоваться. Не имея научных оснований критиковать Лысенко, или не разбираясь в сути работ Лысенко – они критикуют работы Презента и его учеников и выдают это за критику работ самого Лысенко. Очень «научно» и «этично» получается. Дополнительно необходимо оговориться, что работы Презента с точки зрения биологии просто безграмотны, но, повторимся, причём тут работы Лысенко и зачем говорить о его «широкомасштабном наступлении» при поддержке Презента. Да прочтите, наконец, работы Лысенко, разберитесь сначала, кто на кого наступал, и кто кого в чём поддерживал. И приведите, наконец, сравнительный анализ работ Лысенко и Презента".* Добавлю, что Лысенко не вступился за Презента, когда того исключили из партии в 1951 г. (109).

Однако почти всегда около выдающейся науки или ученого кормится паразит. Возьмите астрономия и вы найдете астрологию.

Да! Среди новоявленных (после 1948 г.) «сторонников» Лысенко действительно были приспособленцы и просто некомпетентные люди, порочили своими неаккуратными работами мичуринскую биологию (49). В дискуссии с формальными генетиками "прихлебаи" Лысенко типа И.И. Презента, помощника и «теоретика», юриста по профессии, «философа» по призванию, дискредитировали мичуринцев. Но, как и большинство харизматических лидеров, Лысенко не придавал всему этому большого значения. И зря!

Включение в «мичуринскую» биологию маразма Лепешинской про «живое вещество» не прибавляло этой гипотезе уважения со стороны учёных. Зато Лепешинская знала, что самое главное в жизни и в науке – классовая борьба. Исследования Лепешинской действительно выглядят маразмом, но это доказывает только то, что контроль за качеством научной работы еще не стоял высоко, ничего не говоря о правоте мичуринской биологии (49).

Как пишет Руссиянов (95), *"«Современные апологеты Лысенко» ... (а я теперь принадлежу к их числу – С.М.) никоим образом не собираются оправдывать Трофима Денисовича. «Современные апологеты» просто устали от тех режущих глаз фальсификаций, некорректных работ и доказательств, строящихся на ложных или недоказанных утверждениях и постулатах. «Современные апологеты» желали бы видеть научные работы и качественную научную публицистику с непредвзятыми оценками, как самого Лысенко, так и всего советского периода нашей с вами истории. Не страшилки о «тоталитарном режиме», не ревизионистский бред, в просторечии именуемый «резунизмом» (по настоящей фамилии фальсификатора и псевдоисследователя Виктора Суворова), не дилетантские публикации, а объективные научные исследования"*.

С. Руссиянов прямо призывает к оппонентам Лысенко (95): "...Никто не против критики работ Лысенко. Только, пожалуйста, анализируйте непосредственно статьи Лысенко и его учеников, работы, на которые ссылается Лысенко в своих статьях. Проведите, в конце концов, сами статистическую обработку данных, представленных в этих работах. Не нужно в данном случае использовать в качестве источника учебник-дайджест «Агробиология». И тогда делайте громкие заявления. Кстати, Лысенко именно об этом и писал – предлагал брать его данные и результаты и проверять самим. Между прочим, автор (Руссиянов – С.М.) несколько раз проделал подобное и может сказать, что

выводы Лысенко полностью подтвердились, однако эта тема требует отдельной, не публицистической работы.

Ещё раз хочется повторить вслед за Руссияновым (94)– никто не считает Лысенко гением или безгрешным ангелом. Никто не утверждает, что он не ошибался (не ошибается тот, кто вообще не работает) или не говорил глупости. Никто не говорит, что его методики и эксперименты были безупречны. Никто не настаивает, что его не «несло» и что он никогда не применял «административный ресурс». Всё это было. Только не нужно мифотворчества – разберитесь, наконец, объективно и не зашорено с его научным наследием. Мало вам научных статей и методических рекомендаций – возьмите, наконец, научные отчёты, которые он подписывал как руководитель тем – они должны храниться в архивах институтов, где он работал. И дайте объективную картину, а не «страшилку» о «научной бездарии».

13.2. ПСИХОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Почему же оппоненты не могли понять друг друга? Дело в том, что видит ученый. Ученый видит факт, только если у него есть бинокль в виде научной модели. Например, неграмотный человек видит в книге какие-то рисуночки, а грамотный понимает написанный там текст.

Спор морганистов и мичуринцев можно представить в виде спора о том, куда относится корейский язык, к иероглифическим языкам или основанным на буквенном алфавите. Морганисты утверждали, что корейский язык есть язык иероглифический, так как слова там записываются иероглифами. Мичуринцы говорили, что это не иероглифы, а буквы. В действительности, корейский язык основан на 24 буквах, но когда слога складывают слово, то они буквы организуются в пространстве таким образом, что образуется как бы иероглиф.

Руссиянов (94) отмечает: *"Подавляющее большинство учёных знает афоризм Нильса Бора, который в вольном изложении звучит так – все мы знаем, что ваша теория сумасшедшая, наши мнения разделились, насколько она безумна, чтобы быть верной"*. Поэтому хочется закончить цитатой из статьи доктора Ярослава Флегра «Были ли Лысенко (отчасти) прав? Мичуринская биология с точки зрения современной физиологии растений и генетики» (114, 154). Особенно мне нравится вывод статьи Флегра, где он

последовательно доказывает, что Лысенко в целом оказался прав: – "теории лысенкоистов настолько безумны, что их эксперименты никто другой раньше не делал, а их репутация так плоха, что ни один информированный и приличный ученый не захочет читать их работы или повторять их эксперименты". Ну не видно ему, что корейский язык не состоит из иероглифов, а из букв и все тут. Ну, нет у генетиков биноклей.

Ограниченная психология ученого – когда не видят отрицательных результатов. Подобная психология сродни психологии обманутого мужа. Об этом был хороший фильм с участием советских артистов Гафта, Алферовой, Евстигнеева... Филозова.

Рассказывают и такой случай. 2 группы физиков, занимавшихся исследованиями частиц космических лучей с высокими энергиями, изучали, как изменится число регистрируемых частиц, если на пути лучей поместить толстый слой вещества. Члены одной группы считали, что из-за поглощения в веществе это количество уменьшится, другие же предполагали, что эффект размножения частиц при взаимодействии с веществом будет более существенным, чем поглощение и число регистрируемых частиц увеличится. В результате измерений каждая группа получила итог, согласующийся с ее собственным прогнозом. Все оказалось просто. Если участники группы, ожидавшие уменьшения числа частиц, сталкивались с тем, что детектор начинал срабатывать часто, они подозревали, что искрят контакты. Члены другой группы, наоборот, у них сомнения в качестве контактов возникали при долгом отсутствии срабатывания детекторов. Поскольку измерения за подозрительный период и те и другие отбрасывали, то в одном случае не учитывались большие значения случайной величины, а в другом – маленькие. По крайней мере, Лысенко был честен по отношению сам с собой.

Очень часто либеральные авторы называют взгляды Лысенко дикими. Но почему авторы не называют дикими взгляды о «зародышевой плазме», а их автора не клеймит «бездарью»? Ах, да, тогда бы пришлось признать правоту Лысенко (94/88). Но как я показал выше, на самом деле правым оказался Лысенко, а не формальные генетики. Идет подмена сути.

Лысенко не очень хорошо знал статистику и боялся ее. Формальные правила хороши для молекулярного движения науки. Формальные правила накладывали ограничения на прорастание

самородков–кулибиных и научных скачков. Расхождение между формальными и мичуринскими генетиками касалось не только теорий, фактов и методов, непосредственно связанных с генетикой, оно было гораздо шире. Так в своем выступлении П.М.Жуковский сказал: "никогда не употребляются нашими оппонентами такие понятия как витамины, гормоны, вирусы". Т.Д. Лысенко в заключительном слове, касаясь выступления В.С. Немчинова, упомянувшего о подтверждении хромосомной теории методами математической статистики, высказал философское положение: "Изживая из нашей науки менделизм-морганизм-вейсманизм мы тем самым изгоняем случайности из биологической науки" (44).

Вспомним стенографический отчет о сессии ВАСХНИЛ 1948. На сессии выявилась полная противоположность двух познавательных структур у генетиков и лысенкоистов. "В.С. Немчинов ...Я не могу разделить точку зрения товарищей, которые заявляют, что к механизму наследственности никакого отношения хромосомы не имеют (Шум в зале.)

–голос с места. Механизмов нет.

В.С. Немчинов: "Это Вам так кажется, что механизмов нет". Этот механизм уже умеют не только видеть, но и окрашивать и определять. (шум в зале)

–голос с места. Да это краски. И статистика."

Ну, допустим, что Лысенко – бездарь! Но ведь за Лысенко шли другие ученые. Что они все были дураками и карьеристами, как это пытаются представить генетики? Слова же Лысенко о генетическом монстре, растении каучуконосе, созданном на основе полиплоидизации отражали опасения общественности по поводу генетически модифицированных продуктов.

13.3. ВЕРА И ОПЫТ

Надо прямо сказать, что Лысенко был неправ, когда верил тем, кто подделывал научные результаты в пользу его теории. Но это были эксперименты, которые он делал не сам. Он верил, но мало ли во что кто верит. Были у Лысенко преувеличения превращения в пеночку, рожь в пшеницу. Думаю, что эти фразы Лысенко были специально введены в оборот его ненавистниками, особенно Сойфером. Формальная генетика ничем не лучше преувеличенных взглядов Лысенко о том, что из одного вида может образовываться другой. Между тем книга Докинса пользуется бешеной популярностью, хотя ее научная основа совершенно не верна.

Между тем Лысенко к концу научной карьеры засомневался в нем и выдвинул гипотезу о том, что у существующих видов имеются защитные генетические механизмы, не дающие одному виду преобразовываться в другой, известный.

Итак, какая же работа Лысенко неправильная? Моё расследование показывает, что таких среди опубликованных им работ почти нет. Хотя нет. Вот оно. В 1951 г. в юбилейной статье, посвященной академику О.Б. Лепешинской, Лысенко написал: "Нашей мичуринской биологией уже безупречно показано и доказано, что одни растительные виды порождаются другими ныне существующими видами... Рожь может порождать пшеницу, овес может порождать овсюг и т.д. Все зависит от условий, в которых развиваются данные растения". Над этими фразами по сей день потешается каждый образованец: вот-де каким дураком был Лысенко!

Сойфер (109. С. 61) приводит описание своего разговора с Лысенко и из описания видно, что очень многие мысли Лысенко не высказывал. Их ему приписали. Да! Лысенко не верил в правило Менделя 3 к 1 и делал в то время необоснованный вывод о том, что кукушка может превратиться в пеночку. Сейчас это утверждение уже не звучит вызывающе. Уже есть экспериментальные подходы к тому, чтобы направленно получать новые виды.

Но самое интересное, что, действительно, в те годы было опубликовано масса работ о превращении одного вида в другой. В опытах Карапетяна в 1948 г. при позднем посеве 28-х хромосомной пшеницы часть растений довольно быстро за 2-3 поколения превращалась в другой вид – 42-х хромосомную пшеницу. В дальнейшем Дмитриев "открыл" порождение (при ухудшении условий жизни) овсюга овсом, плоскосеменной вики – чечевицей, Долгушин описал образование ржи овсом, Смирнов – порождение овсюга овсом и овса овсюгом, Мягков – порождение пшеницей ржи, Фейцаренко – порождение пшеницы ячменем, Чиркова – порождение пшеницей ржи... Кислюк обнаружил превращение овса в овсюг, Кузьмин – проса в щетинник, Котт – ржи в овес, риса в овес, гороха в вику, плоскосеменной вики в вику мелкосеменную (109). Я не думаю, что все эти ученые подделывали свои результаты. Скорее всего это эффект психологии. Психологический эффект в результате давления общепризнанной догмы привел к тому, что в массовом порядке стали появляться публикации о переходе одного вида в другой.

13.4. ФОРМАЛЬНАЯ ГЕНЕТИКА КАК ЛЖЕНАУКА

В свете открывшихся новых обстоятельств классическая, формальная генетика должна быть объявлена лженаукой. Почему формальная генетика является лженаукой?

1. Она использует сверхпростые математические закономерности для описания сверхсложных биологических систем.
2. В сложных биологических системах всегда совершается масса ошибок и, значит, живой организм должен активно их компенсировать.
3. Нет связи ген–признак. Оказалось, что гены – не неделимые частички, что нет связи ген – сложный признак на уровне многоклеточных организмов.
4. Не вся наследственная информация передается только в форме генов.

Что же осталось в настоящее время от формальной генетики? По сути, из всей формальной генетики к настоящему времени остались очень ограниченные в применении законы Менделя. От всей формальной генетики осталось три закона, да и те установлены для десятка не более признаков. По сути, формальной генетики больше нет. Всё остальное выделилось в новую науку – молекулярную биологию. В настоящее время генетика существенно модифицирована и по сути уже не является генетикой как таковой, а является молекулярной генетикой, а ещё точнее – это частная область молекулярной биологии.

Характерно, что к настоящему времени в рамках самой формальной генетики произошёл отказ от прежних догм, которые критиковали сторонники мичуринской генетики. Так, от догмы о вечном и неделимом гене, единице наследственности, теперь мало что осталось. Надо четко отграничивать теплород и флогистон от современных теорий. Так и формальная генетика – это совсем не то, что молекулярная биология. Формальная генетика была без шума и крика заменена тихой сапой молекулярной биологией, которая не только подменила собой обанкротившуюся формальную генетику, но теперь уже Лысенко обвиняется в том, что его активность привела к укреплению догмы неизменности наследственного вещества на Западе. Об этом пишет в частности Л. Животовский (34).

А помните реплику Шурика из Кавказской пленницы: "а церковь тоже я?" Самое интересное, что сами генетики не понимают, что так называемая точная наука генетика кончилась и давно уже существует лишь описательная наука молекулярная биология, которая на уровне молекул ДНК может давать вероятностный характер прогноза. Это все равно, как если бы вместо гена передавалась идея, что существует механизм передачи наследственности. Подчеркну для тех, кто читал невнимательно – мое отрицание законов Менделя не распространяется на законы наследования локусов ДНК, которые вполне успешно используются для установления материнства и отцовства и для генетической идентификации лиц. Я, как и Лысенко, отвергаю прямолинейность реализации генетической информации, записанной в гене, в фенотипических признаках, но не отвергаю матричный и вероятностный характер распределения хромосом и их участков при созревании половых клеток.

Формальная генетика была неверна и она была лженаукой, кроме того она пришла в СССР из-за рубежа.

13.5. КАК СОЗДАВАЛСЯ МИФ О ВЕЛИКОМ МЕНДЕЛЕ?

Почему работа Менделя не нашла признания сразу? Причина проста. Она описывала очень и очень частный случай, практически не встречающийся в природе, и ниже я это покажу. И более 35 лет ботаники понимали это. Они не могли повторить "законы" Менделя на других объектах. С другой стороны, Мендель был неизвестным автором, дилетантом, его работа была напечатана в провинциальном журнале. Он вполне сознавал различие между дилетантом и профессором университета. Но тогда возникает вопрос, а почему работа Менделя была востребована после переоткрытия? И здесь все просто. 1900 году первой появилась статья знаменитого к тому времени голландского ботаника-экспериментатора Г. де Фриза! Де Фриз, открыватель процесса мутаций, был маститым ботаником, можно сказать настоящим "генералом" ботаники. Только затем К. Корренс и Э.Чермак послали имевшиеся эскизы своих статей в печать.

Вначале ДеФриз послал статью в научный журнал без всяких ссылок на работу Менделя, но рецензентом в этом журнале оказался его конкурент Коренс. Он не мог признать того, что Де Фриз сделал открытие раньше его и он нашёл ссылку на работу Менделя и противопоставил ее работе ДеФриза. Оба, ДеФриз и

Корренс были профессионалами, а не периферийными учеными. К. Корренс в воспоминаниях писал, что он узнал о работе Менделя лишь после 1899 года, когда раздумывал над своими опытами по скрещиванию, проведенными в период с 1896 по 1899 год. Однако при исследовании рабочих журналов Корренса была обнаружена запись с кратким рефератом работы Менделя, датированная апрелем 1896 года! В этой записи обращено внимание на знаменитое соотношение 3:1 во втором поколении гибридов. Видимо, для Корренса понимание значимости соотношения 3 к 1 пришло лишь после знакомства с работой Гуго ДеФриза. Так, совершенно случайно, Мендель получил признание (98).

А если бы Мендель оказался прав и действительно в природе существовала бы всеобщая закономерность по прямому и количественному проявлению признаков. Тогда, по мнению М. Голубовского (26) дело, видимо, могло бы происходить так. Известный мюнхенский профессор ботаники К. Нэгели получает статью и сопроводительное письмо от неведомого ему каноника монастыря Г. Менделя. Автор письма, подписавшийся как "каноник монастыря, преподаватель реального училища", пишет, что планирует работать и с ястребинкой, любимым объектом К.Нэгели, и одновременно сетует: "Мне крайне не хватает этих знаний; напряженная работа в школе мешает мне чаще выезжать за город, а во время каникул бывает слишком поздно". Профессор открывает статью и узнает, что цель неизвестного автора - достичь "окончательного решения вопроса, имеющего немаловажное значение для истории развития органических форм". Внешняя непомерность претензий новичка бросается в глаза. Несмотря на скептицизм, отношение К.Нэгели было благожелательным. Он даже просил выслать для проверки гибридные семена гороха. Но одновременно, Карл Нэгели выдвинул "встречный план" - повторить опыты на ястребинке. Нет сведений, что Нэгели испытал присланные ему Менделем гибриды. Ну а если бы он подтвердил его выводы? Возможен такой сценарий: публикуется совместная статья Менделя и Нэгели, причем в авторитетном журнале. Много шансов за то, что работа за подписью европейски известного ученого обратила бы на себя внимание биологов. Годом рождения генетики мог в таком случае стать не 1900 год, а, скажем, 1870 год.

После переоткрытия работы Менделя, ученые очень быстро воздвигли его на пьедестал. Знаменитый физик Эрвин Шредингер считал, что применение законов Менделя равнозначно внедрению квантового начала в биологии (98). В тридцатые годы Вавилов

писал: «Законы Менделя и Моргана легли в основу современных научных представлений о наследственности, на которых строится селекционная работа, как с растительными, так и с животными организмами... Среди биологов XX века Морган выделяется как блестящий генетик-экспериментатор, как исследователь исключительного диапазона» (99).

А вот ещё один подобный опус: "Революционизирующая роль менделизма в биологии становилась все более очевидной. К началу тридцатых годов нашего столетия генетика и лежащие в ее основе законы Менделя стали признанным фундаментом современного дарвинизма. Менделизм сделался теоретической основой для выведения новых высокоурожайных сортов культурных растений, более продуктивных пород домашнего скота, полезных видов микроорганизмов. Он же дал толчок развитию медицинской генетики" (98).

И наконец, приведу ещё один из образчиков подобного мифотворчества в современной Интернет-рекламе. "Веками родители только гадали, каким будет их ребенок. Сегодня есть возможность заглянуть в прекрасное далеко. Благодаря ультразвуковой диагностике можно узнать пол и некоторые особенности анатомии и физиологии младенца. Генетика позволяет определить вероятный цвет глаз и волос, и даже наличие музыкального слуха у малыша. Все эти признаки наследуются по законам Менделя и делятся на доминантные и рецессивные. Карий цвет глаз, волосы с мелкими завитками и даже способность свертывать язык трубочкой являются признаками доминантными. Скорее всего, ребенок их унаследует".

Почему же большинство ученых купились на идеи формальных генетиков? Причина достаточно очевидна. 1. Законы просты. 2. Доступны для понимания любому – гены как шарики на бусах. 3. Законы отличает математическое изящество.

Многие ученые считают, что превращению идеи о ненаследовании приобретенных признаков в догму немало поспособствовали события в СССР. После победы Лысенко и его сторонников на сессии ВАСХНИЛ в СССР официально была принята догма, противоположная вейсмановской и основанная на базовом принципе ламаркизма: приобретенные признаки наследуются; определяющим фактором наследственности являются не мифические гены, а воздействие внешней среды. Одновременно

победа Лысенко на сессии ВАСХНИЛ и особенно административные репрессии против формальных генетиков привели к окончательной дискредитации ламаркизма на Западе и к абсолютной догматизации принципа Вейсмана. Наука в очередной раз смешалась с политикой. Два противоположных подхода к проблеме наследственности сошлись в смертельной схватке. Вопрос заключался уже не в том, могут ли наследоваться приобретенные признаки. Речь шла о борьбе двух «научно-социальных» систем: социалистической мичуринской генетики и буржуазной формальной генетики. В результате борьбы с мичуринцами в формальной генетике появилась и окрепла «центральная догма». Все теории, основанные на возможности наследования приобретенных признаков, стали считать лженаучными априори.

Гипотеза Менделя хотя и не была верна, но оказалась очень полезна. Она дала толчок исследованиям по генетике, по поиску неизменяемого вещества. Неправильная идея оказалась полезна и дала толчок поиску ДНК.

13.6. СНЯТЬ МЕНДЕЛЯ С ПЬЕДЕСТАЛА!

Долгое время считалось, что открытие Менделем своих законов наследования относится к разряду преждевременных открытий. Почему именно Мендель сумел сделать это открытие и за 35 лет до того момента, когда научное сообщество оказалось готовым к его осознанию. 1. Использование физико-химических методов в исследованиях было применено Менделем после прослушивания лекций Унгера (Венский университет), который был одним из пионеров использования физико-химических методов в изучении живого. Вероятностные представления о живом было совершенной новостью для 1865 года и особенно для биологической картины мира (35).

Думаю, что Менделю очень повезло в том, что его признаки контролировались ограниченным числом генов и связь между ними была прямая (см. ниже), что выбранные им признаки не испытывали влияния со стороны множества генов клеток (все остальные признаки, особенно морфогенетические, контролируются сотнями генов). Иначе бы он никогда не открыл законов генетики своего имени, так как граница между признаками настолько размыта, что количественный подсчет оказывается часто невозможным.

Подавляющее большинство признаков, особенно морфогенетических, контролируются сотнями генов и их взаимодействие при проявлении того или иного признака до сих пор остается загадкой. Более того, в 1936 году Фишер опубликовал работу, где доказал, что полученные Менделем данные слишком близки к идеальным, тем самым обвинив Менделя в подгонке результатов. Пока его обвинение не опровергнуто (35).

Горох и именно те признаки, которые выбрал Мендель, оказались чуть ли не уникальными как в растительном, так и в животном мире. Действительно, при таких исследованиях растения должны обладать контрастно различающимися признаками и гибриды должны быть защищены от влияния чужой пыльцы. Таким условиям удовлетворял в то время только горох.

Среди животных подобными качествами обладали, пожалуй, лишь двухточечные божьи коровки. Среди представителей этого вида часть особей может иметь черные надкрылья с несколькими красными пятнами, а часть имеет красные надкрылья с двумя небольшими черными пятнами. Независимо от того, какую окраску имели мать или отец, их потомство в первом поколении имели черные надкрылья с красными пятнами. При скрещивании потомства первого поколения друг с другом, внуки начальных родителей имели надкрылья либо черные с красными пятнами (75%), либо красные с черными пятнами (25%). В соответствии с законами передачи доминантных и рецессивных признаков Менделя (в скобках замечу, что доминантными называют такие признаки, которые после скрещивания родителей с двумя разными альтернативными признаками преобладают в первом поколении).

Сам Мендель пишет: "Поразительная закономерность, с которой всегда повторялись одни и те же гибридные формы при оплодотворении между двумя одинаковыми видами, дала толчок к дальнейшим опытам, задачей которых было проследить развитие гибридов в их потомках". Красота и строгость числовых соотношений - 3:1, 9:3:3:1, выявленные на горохе, возможность делать предсказания о поведении гибридов и характере расщепления во втором и третьем поколении, гармония, в которую удалось уложить хаос фактов - все это внутренне убеждало ученых в том, что законы Менделя универсальны. Поэтому никакие возражения не принимались. Возникла догма.

Итак, давайте зададим себе вопрос, а существует ли в природе расщепление по Менделю как универсальный закон? Думаю, что ответ очевиден – нет. Те случаи, которые известны в литературе, очень и очень редки. Это, как редкое событие. Можно привести такую аналогию. Как правило, в Нечерноземной зоне 4 августа уже не купаются, но температура может варьировать. И даже быть 35 градусов.

Следовательно, это не преждевременное открытие, это было добросовестное заблуждение на основе очень редкого сочетания цепочек наследования внешних признаков. Редкий случай массового психоза целой популяции ученых, пораженных мнимой простотой и гениальностью эксперимента. Это не открытие вовсе. Закон о 3 к 1 не более чем редкое явление. Это описание частного случая, а не имеющейся общей закономерности. Редкое явление, ставшее вдруг законом. Возвеличивание Менделя похоже на то, как если бы отмечали как выдающееся открытие гипотезу флогистона, теплорода, мирового эфира... Если мы примем, что Мендель открыл неправильный закон распределения 3 к 1, а до него уже было открыто независимое расщепление признаков, если принять во внимание, что законы расщепления признаков были открыты до Менделя, то Менделя надо с пьедестала снимать, как добросовестно заблуждавшегося.

Итак, много ли объектов, где выполняются Менделевские законы? Я нашел следующие примеры.

1. Горох Менделя.
2. Примула ДеФриза (дефризовские линии энотеры). Как я понял из его собственной книги (148), Де Фриз работал с другим уникальным растением вечерней примулой. Все остальные модельные системы не дали легко интерпретируемых результатов. Это ещё раз показывает, что расщепление по Менделю является чрезвычайно редким событием.
3. Божья коровка

Судя по всему, число генов, которые кодируют дискретный менделевский признак исчезающе мало. По крайней мере, в своей статье Ратнер и Васильева (92) не смогли привести ни одного такого гена в геноме дрозофиле в качестве примера. Чтобы избежать логического тупика, генетики остальные гены (кроме менделевских генов) называли количественными или полигенами. Множество подобных генов кодируют количественные признаки. Опять же, как я понял из статьи Ратнера и Васильева (92),

подавляющее большинство генов дрозофилы, кодирующих нормальные, а не патологические признаки, являются полигенами.

У человека невозможны контрольные скрещивания, поэтому для человека законы Менделя не подтверждены. Я что-то не нашел также подтверждения законов Менделя на мышах. Как видим, очень и очень мало. Как не бывает в природе равномерного прямолинейного движения, так и не бывает распределения по Менделю.

Мендель совершенно справедливо считал, что такие закономерности будут верны тогда и только тогда, когда изучаемые факторы будут комбинироваться при образовании зигот (первичной клетки нового организма, образованной после слияния клеток родителей) независимо друг от друга. Хромосомная теория наследственности показала, что это возможно лишь в том случае, когда гены расположены в разных хромосомах. Но так как число последних по сравнению с количеством генов невелико, то следовало ожидать, что гены, расположенные в одной хромосоме, будут переходить из гамет в зиготы совместно. Следовательно, соответствующие признаки будут наследоваться группами.

Итак, расщепление признаков по Менделю не существует, так как матрица расщепления генов абсолютно не соответствует матрице формирования и расщепления признаков. Возникает закономерный вопрос, почему никто не сказал, что король голый?

13.7. АНАЛОГИЧНЫЕ СИТУАЦИИ В ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ БИОЛОГИИ

Как рассказал мне работавший со мной некоторое время в Италии Александр Миронов, ситуация, похожая на ситуацию в области формальной генетики в 1948 году, сложилась в начале 90-х годов XX-го века в области внутриклеточного транспорта (200). Когда он приехал в Италию и стал работать в области внутриклеточного транспорта, он с удивлением обнаружил, что подавляющее большинство ученых были согласны с постулатами так называемой везикулярной гипотезы (они ее называли теорией) транспорта. Почти все ученые без исключения верили, что транспорт белков из эндоплазматического сети до пластинчатого комплекса Гольджи и затем к плазматической мембране осуществляется путем использования в качестве переносчиков мелких сферических пузырьков мембранных диаметром 60 нм.

Согласно данной гипотезе, транспорт белков и липидов в клетке на всех уровнях осуществляется путем загрузки белков и липидов в мелкие сферические пузырьки, образованные двойным слоем липидов, то бишь, мембраной клетки. Внутри они имели просвет, заполненный водным раствором, в котором и находились транспортируемые белки. Липиды встраивались в мембраны, окружающую данные пузырьки, и в составе данной мембраны транспортировались. Схема была проста и наглядна. Она предполагала, что в клетке имеется ряд стабильных изолированных друг от друга внутриклеточных мембранных органелл. Первым в этом ряду стояли плоские вакуоли эндоплазматического ретикулула. Далее располагались уплощенные диски так называемого промежуточного компартмента (органеллы), затем диски так называемого цис-отдела пластинчатого комплекса Гольджи, затем шли диски срединного комплекса Гольджи, упакованные в виде стопок, наконец, после них располагалась так называемая транс-Гольджи сеть, состоящая из одного диска, прикрепленного к стопке срединных дисков и трубчатой сети, соединенной с диском.

На вакуолях эндоплазматической сети имелись специальные участки, специализированные на отправлении пузырьков. Здесь транспортируемые белки с помощью специального мембранного покрытия, взаимодействующего с цепями мембранных белков, выступающими в цитоплазму, подвергались концентрированию. Данное белковое покрытие мембраны, которое имело название коатомер 2 (можно перевести на русский как покрыватель 2) приводило при своей полимеризации к образованию мембранных округлых почек – полусфер, которые все более и более изолировались от трубочек и вакуолей данного участка эндоплазматической трубчатой сети и, наконец, полностью отшнуровывались от нее. Отшнуровка приводила и изменениям белков, образующих данное покрытие. Их биохимическая активность возрастала. При этом происходил гидролиз, разрезание, макроэрга ГТФ, богатый энергией фосфатный ион отщеплялся и выделение энергии приводило к тому, что покрытие отсоединялось от образованной мембранной сферы диаметром около 65–70 нм.

Данные сферы, загруженные транспортируемыми белками и липидами, диффундировали к промежуточному диску и сливались с ним. Тем самым реализовывалась задача доставки белков и липидов от вакуолей и трубочкой эндоплазматической сети до промежуточной органеллы. Точно такой же процесс образования

сходной мембранной сферы, загруженной транспортируемыми белками и липидами, происходил на уровне промежуточной органеллы. Однако здесь уже участвовало другое мембранное покрытие, коатомер 1. Здесь тоже происходило концентрирование белков и липидов, предназначенных для транспорта. Затем мембранная сфера или пузырек диаметром 52 нм отщеплялась от диска и это тоже вызывало пространственные изменения белков покрытия 1. В свою очередь изменение пространственной упаковки белков покрытия 1 вело к тому, что их гидролитическая ферментная активность усиливалась и они оказывались способными отрезать фосфатный ион от ГТФ и это вело к отщеплению покрытия от мембранной сферы. Она оказывалась способной диффундировать и сливаться с диском цис-Гольджи. Далее процесс повторялся на каждом новом диске с участием разных покрытий и наконец, мембранный пузырек доставлялся или на плазматическую мембрану или к лизосомам.

Когда А. Миронов приехал в итальянскую лабораторию и стал внимательно читать оригинальные статьи, он с удивлением обнаружил, что все экспериментальные данные, которые, казалось бы, свидетельствовали в пользу везикулярной гипотезы, могут быть объяснены и с помощью других моделей. Длительный процесс поиска привел Миронова к открытию совершенно новых механизмов транспорта. Однако американские исследователи, приверженцы везикулярной модели, быстро объявили, что и сама клетка тоже может рассматриваться как большая везикула. Произошла подмена понятий и приоритет снова оказался американским.

Везикулярная гипотеза оказалась проста, но не верна. Но она дала толчок разработке методов по изучению внутриклеточного транспорта в пробирке, по поиску молекул, ответственных за данную функцию. Но это не отменяет ее неправильность. Формальная генетика тоже казалась неверной и не надо ей петь дифирамбы. Никто же не поет дифирамбы гипотезе флогистона, мирового эфира, теплорода. Поэтому настало время прекратить петь дифирамбы Менделю и спокойно снять его с пьедестала.

ПОДВЕДЕМ ИТОГИ

Если очень и очень кратко суммировать наши рассуждения, то ответы на поставленные в самом начале нашего расследования вопросы будут следующими.

1. Есть ли особое, изолированное от организма наследственное вещество? Нет.
2. Есть ли гены–шарики? Нет генов–шариков
3. Есть ли прямая связь "гены–признаки"? Нет.
4. Стабильна ли запись наследственной информации? Не стабильна.
5. Есть ли передача по наследству приобретенных признаков? Есть.
6. Есть ли скачки при видообразовании? Есть
7. Есть ли конкуренция внутри вида? Нет.

Если же говорить более подробно, то результаты моего анализа можно суммировать следующим образом. 1. Мичуринцы не отрицали генетику, они отрицали формальную генетику.

2. Мичуринцы выступали против гипотезы, утверждающей, что в организмах имеется особое наследственное вещество, не связанное метабиологически с самим организмом. Формальная генетика утверждала, что гены сосредоточены ТОЛЬКО в хромосомах. Как показало развитие молекулярной биологии, данная гипотеза оказалась не верной. Наследственная информация имеется не только в хромосомах, но и в митохондриях, пластидах, в цитоплазме. Она может передаваться надгенетическим путем.

3. Мичуринцы не признавали механистический взгляд на гены как отдельные шарики на бусах. Молекулярная биология доказала, что понятие ген вообще можно выбросить на свалку и заменить на понятие программа развития, что лежит в русле воззрений мичуринцев.

4. Мичуринцы не признавали гипотезы, что имеется прямая связь ген–признак и что информация о признаке записана в отдельно взятом гене. Современная молекулярная биология подтвердила правоту мичуринцев и доказала, что информация записанная в том, что раньше называлось геном, напрямую никак не связана с внешними признаками, а проявляется как результат реализации всей программы развития. Те наблюдения, которые сделали Мендель и некоторые другие ученые о таких связках, есть очень редкие исключения из общего правила.

5. Мичуринцы были против того, чтобы считать наследственную информацию саму по себе стабильной и реализуемой практически независимо от окружающей среды. Стабильность ДНК низка. Требуется буферные системы, создаваемые на уровне целостного организма. Они все более развиты у более эволюционно

продвинутых живых существ. Молекулярная биология доказала, что для сохранения очень нестабильной и дающей множество ошибок наследственной информации природа разработала специальные механизмы корректировки ошибок.

6. Мичуринцы считали, что при определенных условиях приобретенные признаки передаются по наследству и в этом их тоже поддерживает современная молекулярная биология. Природа создала особые механизмы по резкому ускорению изменчивости в случае попадания организмов в сложные условия внешней среды.

7. Лысенко и мичуринцы говорили, что изменения наследственных признаков под влиянием измененных условий жизни НЕ случайны, а НАПРАВЛЕННЫ. "Современная" молекулярная биология и здесь изменила концепции, которые защищали Н.И. Вавилов и формальная генетика: с точки зрения "современной" молекулярной биологии, мутации не случайны, а зависят от типа подвижного элемента, внедряющегося в ген. Кроме того они зависят от включения особых механизмов, направленных на приспособление.

8. Лысенко и мичуринцы были против утверждения, что виды образуются постепенно путем накопления благоприятных мутаций. На самом деле виды образуются скачкообразно, как и полагал Лысенко.

9. Лысенко не соглашался с формальными генетиками, в том плане, что внутри вида имеется борьба за существование и конкуренция. Сейчас имеется большое число данных позволяющих утверждать, что такие ситуации редки и основой существования и поддержания вида является кооперация внутри него.

Как видим, во всех без исключения концепциях Лысенко оказался прав, но вот беда – Лысенко продолжают считать невежей.

ГЛАВА 14. КТО БОЛЕЕ МАТЕРИ-ИСТОРИИ ЦЕНЕН?

"Величайшее бедствие цивилизации - ученый дурак".
(К. Чапек).

«Мы отлично знаем, чего не хотим, но чего мы хотим, никто из нас точно не знает» (А. Михник).

В данной последней главе я оценю практическое и теоретическое значение научных работ Лысенко.

Итак, Лысенко и мичуринцы оказались правыми в своих взглядах. Так почему же до сих пор нынешние биологи считают, что мичуринцы ничего не сделали для сельского хозяйства и для науки, а вот формальные генетики, которые руководствовались неверными представлениями, сделали очень много? Например, некий профессор Митрофанов (78) в рецензии на мою книгу "Дело генетиков" пишет о том, что утверждение об отсутствии выхода в практику от работы формальных генетиков – наглая ложь. Если я написал наглую ложь, то давайте разберемся с практикой. Оставляю хамство на совести престарелого и, видимо, уже больного на ум человека и попробую разобраться, как говорится, без фанатизма. В данной главе я постараюсь разобраться, а что же практически и теоретически ценного привнесли в науку мичуринцы и в частности Лысенко и Мичурин.

Прежде всего, соглашусь с Назаренко, который совершенно верно подметил (83): что "развитие, пик и последствия дискуссии между «генетиками» и «лысенковцами» нельзя рассматривать оторвано от тех процессов, которые происходили на тот момент в Советском обществе – коллективизации и борьбы за урожайность, за выведение высокопродуктивных сортов и гибридов, восстановление народного хозяйства после Великой Отечественной войны. Иначе нам будут непонятны предпочтения руководства, выбиравшего ту или иную сторону. Прежде всего, стояла задача поднять сельское хозяйство до приемлемого уровня и накормить людей. Исходя из этого, оценивались достижения научных школ".

В СССР компартия с начала 20-х годов настаивала на том, чтобы наука в СССР служила государству, а не амбициям ученых. Партия была против независимости науки. Выступающие на сессии ВАСХНИЛ также говорили, что нельзя отделять науку от "мозолистых рук". Один из докладчиков на сессии ВАСХНИЛ заявил, что "советская наука не может отгородить себя от производства". Это были отголоски военной поры, когда все силы страны были брошены на достижение победы, в том числе почти все силы ученых. Вот лишь один пример конфликта между фундаментальной наукой и практикой. Если десятую часть денег, которые собираются расходовать на клонирование человека, направить на борьбу с ВИЧ-инфекцией, то болезнь можно победить.

14.1. ПРАКТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ МИЧУРИНА

Начнем с Мичурина. Результаты работы И. В. Мичурина поразительны (122). Им были созданы сотни новых сортов растений. Мичурин вывел более 300 сортов плодовых деревьев. Названия сортов Мичурина можно найти в Интернете и, видимо, они имеются в питомниках (79, 96). Ряд сортов яблонь и ягодных культур удалось продвинуть далеко на север. Они обладают высокими вкусовыми качествами и в то же время прекрасно приспособлены к местным условиям. Сорт Антоновка шестисотграммовая давал урожай с одного дерева до 350 кг. Мичуринский виноград выдерживал зиму без присыпки лоз, что делается даже в Крыму, и вместе с тем не снизил своих товарных показателей. Мичурин массово размножил свой сорт Ренет бергамотный - а это вегетативный гибрид яблони и груши. По неполной статистике за 1950–1958 годы в СССР было опубликовано более 500 статей по гибридизации привоев (193). Достижения Мичурина были настолько велики, что американцы приглашали его работать в США, причем на любых условиях.

14.2. ПРАКТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЫСЕНКО

Лысенко использовал находки Мичурина в своей работе. Например, внутрисортное скрещивание самоопыляющихся растений было рекомендовано Лысенко для сортов пшеницы, позднее эта техника была опробована на других видах самоопыляющихся растений. Лысенко указывал, что в отличие от сортов ржи (перекрестноопыляющегося растения), сорта самоопыляющейся пшеницы весьма нестабильны, постепенно теряют свои ценные свойства. Поэтому они могут постепенно накапливать мутации, увеличивающие их приспособленность, но одновременно снижающие их сельскохозяйственную ценность. С другой стороны, перекрестно опыляемые разновидности ржи имеют гораздо меньшую способность к развитию, так как одинаковые мутации происходят в каждом поколении в разном контексте, поэтому их селекционный коэффициент может колебаться между положительной и отрицательной ценностью. Чтобы предотвратить ухудшение сорта ржи, нужно лишь избегать загрязнения пыльцой (или семенами) других, чужих разновидностей. Многие устоявшиеся сорта ржи культивировались долгое время на больших территориях, в то время как большинство сортов пшеницы исчезли с полей и из каталогов семеноводческих фирм в течение тридцати лет (196).

А теперь о Лысенко. Процитирую кандидата сельскохозяйственных наук Н. Назаренко (83), который, судя по его статье, хорошо попробовал вкус селекционной работы: *"Фундаментальная наука – это прекрасно, но что сделано для того, чтобы накормить людей? Фундаментальная наука – это замечательно, но на что выделялись деньги???* ... Да, определение и характеристика центров происхождения культурных видов – безусловно, важное достижение. Но какой от него практический выход? При чем, в самой ближайшей перспективе? Безусловно, закон гомологических рядов наследственной изменчивости – важное теоретическое обобщение, но эффект от его применения ожидался только в далекой перспективе, да и то предположительный. Конечно, коллекция семян во Всесоюзном Институте Растениеводства (ВИР) – это тоже важное достижение. Но какой от нее практический выход в самой ближайшей перспективе? Печально, что и сегодня находятся ученые, облеченные званиями и степенями, которые абсолютно серьезно указывают на ценность этой коллекции, оперируя цифрами в миллионы, а то и миллиарды долларов, ставя это в заслугу Н.И. Вавилову. Интересно, означенные ученые, видимо, коллекцию продавать собрались, с целью помочь России безболезненно пережить экономический кризис? Практически же с коллекцией как раз и работал Лысенко со своими сотрудниками и учениками, в частности, проверяя на высеянных образцах эффект яровизации и используя их в селекционной работе.

Кроме того, финансирование было под определенные заявки с учетом их практического внедрения. То есть, опять встал вопрос: куда потратили деньги???

Причем учтите, в какие годы это происходило, когда большая часть экономических преступлений новой властью рассматривалась как прямая угроза государственной безопасности, подрыв Советской власти и «контрреволюция» – что прекрасно видно при прочтении «знаменитой» 58-й статьи УК со всеми ее пунктами и подпунктами. Так что реакция органов госбезопасности была предсказуема. Вот здесь и кроется основная причина таких формулировок дел, открытых на ученых-генетиков (и не только). Так что не стоит плакаться, когда документ на задержание или арест подпишет начальник экономического управления НКВД, а процесс будет идти с политическими формулировками, тем более – рассуждать о «фальсификации» обвинений в контрреволюционных действиях...

"Все предложения Лысенко (о чем, кстати, свидетельствует большинство его государственных наград) – выполнение важнейших

задач правительства в периоды острых кризисов и необходимости интенсификации производства сельскохозяйственной продукции (кстати, одной из значимых статей экспорта СССР в то время) – например, посевы озимых по стерне или посадка картофеля верхушками клубней. При чем кризисов при экстремальной нехватке ресурсов, например, практически полного отсутствия соответствующих сортов и гибридов сельскохозяйственных культур (их еще предстояло получить) и кризисном состоянии самой селекции растений и семеноводства; отсутствии качественного посевного материала (его импортировали за золото, например на одну из закупок семян засухоустойчивых сортов было потрачено полмиллиона рублей золотом), отсутствии нормальных возможностей и технологий хранения посевного материала (возможно, одна из ведущих объективных причин появления методики их предпосевной подготовки в связи с яровизацией); отсутствии специальной сельскохозяйственной техники либо ее острой нехватки, в том числе и специальной (например, хлопкоуборочной либо лесопосадочной); острой нехватки горюче-смазочных материалов и квалифицированных кадров. И все это при практически хроническом «финансовом голоде» – деньги были необходимы в первую очередь другим отраслям – развивающейся промышленности в 30-е либо на ее восстановление в послевоенные 40-е, а сельское хозяйство, в свою очередь, и было основным источником этих денег. Именно в этом кроются все особенности предложений Лысенко и его учеников – прежде всего, простота, доступность, дешевизна, возможность получения максимальной выгоды при минимизации большинства затрат и наличии имеющихся ресурсов без привлечения новых... " (конец цитаты)

Академик С. Ф. Демидов на сессии августовской ВАСХНИЛ отмечал, что "масштабы внедрения в производство предложений академика Лысенко весьма значительны" (подробнее см. главу 1).

Деятельность Т. Д. Лысенко сыграла также важную роль в пропаганде и внедрении в сельскохозяйственную практику отечественных достижений генетики школы Мичурина. Мичуринское направление генетики подтверждалось многочисленными практическими работами по выведению новых сортов растений. Эти свидетельства приведены в выступлениях учёных на сессии ВАСХНИЛ 1948 г. Большая заслуга Т.Д.Лысенко заключается и в том, что он поднял на щит труды И.В.Мичурина, которые были названы «мичуринским учением» и вошли в золотой фонд советской биологической науки.

Согласно Лысенко, старые сорта пшеницы нужно непрерывно заменять новыми, так как растения нестабильны и их ценные свойства (ради которых они были изначально выведены) теряются при долгосрочном культивировании. Поэтому сорта пшеницы (или другого самоопыляющегося растения) должны постоянно подвергаться селекции на полезные свойства, либо время от времени замещаться новым сортом. Теоретически, подготовке семян к посеву может помочь принудительное переопыление (как рекомендовал Лысенко), хотя можно сомневаться относительно экономической выполнимости этой процедуры.

Хотя эта техника кажется на первый взгляд необоснованной, было бы ошибкой отклонить идею без ближайшего рассмотрения. Текущие теоретические исследования предполагают существование большого различия в эволюционной пластичности между организмами с половым и бесполом размножением. В то время как последние (и в большей или меньшей степени - самоопыляющиеся) организмы могут легко развиваться под давлением естественного отбора в соответствии с классическим дарвиновским механизмом, для первых это не так (145, 198).

Лысенко и его ученики давали конкретные рекомендации, которые реализовывались и давали экономический эффект при низкой стоимости внедрения, что в 30-е, жестокие военные и голодные послевоенные годы имело решающее значение (94).

Среди них:

- работы по пересаживанию среднеазиатского каучуконоса Кок-Сагыз в средней полосе. Каучук этого растения в течение нескольких лет давал сырье отечественной резиновой промышленности, примерно до 1932 г., когда по методу С.Н. Лебедева в СССР (впервые в мире) Ярославский шинный завод начал промышленный выпуск синтетического каучука;
- значительное увеличение урожайности проса и создание его стратегических запасов перед войной. Пшеникой из этого проса всю войну кормили воюющую армию. За это просо Лысенко получил Героя Социалистического Труда;
- посадки во время войны в Сибири озимых "по стерне", т.е. по непаханой земле - очень смелый и парадоксальный ход. В условиях отсутствия в деревне бензина, тракторов, лошадей, мужчин - то есть, практически всего (кроме детей, женщин и стариков), - это

давало стране несколько дополнительных миллионов тонн зерна в год;

- те же посадки по стерне (но по паханой земле - безотвальным плугом) остановили пыльные бури и эрозию почвы на Целине; кстати, Т.Д. Лысенко как Президент ВАСХНИЛ выступил против этой авантюры Хрущева и других академиков (тех самых - морганистов!), за что и поплатился своей должностью в 1956 г.;

- посадка картофеля верхушками (опять же, во время войны), когда большую часть посадочной массы можно было отдать на питание людям;

- выведение учеными школы Т.Д. Лысенко морозостойких сортов пшеницы, опять же перед войной (83, 94).

Герой Социалистического Труда, академик Украинской Академии Аграрных Наук Ф.Т. Моргун (81) прямо указывает, что именно разработки Лысенко в то время подняли сельское хозяйство и явились одним из ведущих факторов борьбы с неурожаем и голодом в СССР. Кстати, он же прямо называет Трофима Денисовича «затравленным академиком»".

За свои практические результаты академик Т.Д.Лысенко был семикратно, более, чем кто-либо, удостоен высшей награды страны – ордена Ленина. Снова приведу цитату из статьи Руссиянова (94): *"Фраза «...восемь орденов Ленина за просто так не дают...».* Видимо, у автора комплекс по отношению к орденоносцам – очень хочется, но не дают. Или автор а priori полагает, что в СССР 30-50-х годов ордена давали только за подхалимство и прославление Сталина? По личному его благоволению? Или считает, что в правительстве были настолько безграмотные люди, что не могли разобраться, сфальсифицировал Лысенко свои достижения или нет? Ну, так пускай он попробует это сказать орденоносцам, получившим свои награды в то время. А читатель послушает и оценит ответ автору. А в качестве информации можно привести некоторые награды Трофима Денисовича (список далеко не полный):

30 Декабря 1935 г. – орден Ленина как выдающийся ученый, давший колхозам и совхозам новые высокоурожайные устойчивые сорта сельскохозяйственных растений и двинувший вперед агрономическую науку;

13 марта 1941 г. – Сталинская премия первой степени за работы по летним посадкам картофеля и посадкам картофеля свежесобранными клубнями;

22 марта 1943 г. – Сталинская премия первой степени за научную разработку и внедрение в сельское хозяйство способа посадки картофеля верхушками продовольственных клубней;
10 июня 1945 г. – за выдающиеся заслуги в деле развития сельскохозяйственной науки и поднятия урожайности сельскохозяйственных культур, особенно картофеля и проса, присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением ордена Ленина и золотой медали «Серп и молот»;
10 сентября 1945 г. – орден Ленина за успешное выполнение задания правительства в трудных условиях войны по обеспечению фронта и населения страны продовольствием, а промышленности сельскохозяйственным сырьём;
29 сентября 1948 г. – орден Ленина за выдающиеся заслуги в деле развития передовой науки и большую плодотворную практическую деятельность в области сельского хозяйства (50-летие со дня рождения и 25-летие научной деятельности);
8 апреля 1949 г. – Сталинская премия первой степени за научные исследования в области передовой мичуринской биологической науки, обобщённые в научном труде «Агробиология»;
27 октября 1949 г. – за выдающиеся достижения в области сельскохозяйственной науки, в связи с 20-летием Всесоюзной академии с.-х. наук имени В. И. Ленина, награжден орденом Ленина".

"Так что «развал селекционной работы и подготовки специалистов в области генетики», «растрата бюджетных средств», «средневековое знахарство» и «вред», нанесённый сельскому хозяйству – пишет Руссианов – мифы, созданные, чтобы перевалить с больной головы на здоровую, чтобы оправдать собственную импотенцию в области растениеводства и семеноводства. Не смогли выполнить государственные заказы и программы, неспособны были дать значимые практические результаты, не в состоянии, наконец, были аргументировано отстоять свои теории, неспособны были (за редкими исключениями) собственные теории не отрицать и не каяться. Только и осталось – выбрать удобный момент, «прогнуться» перед политическим руководством, вспомнить «культ личности», оплевать и ошельмовать своего оппонента, который ткнул их носом в собственную же несостоятельность. А потом приписать оппоненту свои действия. Это ведь так интеллигентно и научно. Вот такое вот «послевкусие».

А где же «лопата»? – спросит читатель. А «лопатой», которая так неприятно огрела автора, оказалось то, что не анонимный блоггер

(пускай хоть специалист), а кандидат наук (как он посмел пойти против «генеральной линии»!), философ (опять «призрак Презента»?!) в статье (как редактор такое посмел пропустить?!) в серьёзном онлайн-периодическом издании (не имеют право, как они посмели?!), написал (о, ужас, это не блог, не комментарий, а серьёзная работа?!), в которой, возможно как иронию, (а вдруг серьёзно? какой удар!) написал о травле Лысенко (не смей! только нормальные генетики знают правду и могут что-то писать о Лысенко!). Чур меня, чур!!!

Отмечу ещё, что оппонент Лысенко Дубинин ставил в заслугу мичуринским генетикам привлечение внимания к некоторому разрыву между генетикой и селекцией, что в переводе с академического означает – генетики ничего не понимают в селекции. И, как это отмечено в Интернете, это чётко видно в публикациях с участием Дубинина – будучи гораздо умнее многих своих коллег, он писал лишь теоретическое обоснование в совместных статьях и оставался почётным редактором.

И ничего, кроме смеха не может вызвать фраза об «обещаниях выводить сорта... за три года». Во-первых, автор (впрочем, как и критики Лысенко) абсолютно не понимает, о каком именно выведении сорта шла речь. Не в курсе автор (Руссиянов критикует одного из антилысенковцев – С.М.), что при создании сорта перспективный образец (уже как сорт) довольно часто после третьего года передаётся в размножение, параллельно проходя экологическое испытание. Автор, похоже, не имеет также понятия, что называют сортом, как и что такое сорта ценной пшеницы. Во-вторых, обещание было выполнено. Да хотя бы книгу того же Ж. Медведева почитайте, заодно и его сравнение успехов генетики и мичуринской биологии на практике. Впрочем, Медведев и тут порадовал, написав о множестве сортов, созданных с помощью методов цитогенетики (естественно, без перечисления) – очень смешно получилось. А в-третьих, и об этом автор «скромно умалчивает», с точки зрения «нормальных» генетиков (читай – вейсманистов-морганистов) получение сортов методами мутагенеза вообще невозможно. Это потом, в том числе и под влиянием успехов Лысенко и его учеников, они стали жалко лепетать о 5-ти, 10-ти, 15-ти годах. Ах, да, автор ещё тончайше пошутил по поводу стенаний агрономов о высоколобых генетиках, не понимающих их нужд" (94). (конец цитаты)

Как отмечает тот же Руссиянов (94), "критика положений о «посевах озимых по стерне» и «посадке картофеля верхушками клубней (остальное можно было съесть)» основывается в основном на газетных публикациях. И при этом все (в том числе и автор) в характерной «научной» манере «запаматовали» (или не в курсе) – в какие годы и в связи с чем была предложена эта методика. Специально для читателей необходимо уточнить – в годы Великой Отечественной Войны. Так что ёрничанье тут неуместно и отвратительно. Или автор не в курсе, кто голодал, куда и кому шли продукты питания в эти годы, куда и на что тратилось топливо и на чём, вернее НА КОМ приходилось пахать на полях. А теперь читатель сам может оценить значение этих работ Лысенко. Искренний совет автору – не стоит говорить нечто подобное пережившим ту Войну – реакция будет далекой от корректности. Кстати, видимо, сам автор считает работу по сравнению хромосомных отличий московской популяции мухи-дрозофилы и воронежской, пережившей Войну и оккупацию или, скажем, эпохальную, крайне важную для народного хозяйства в тот момент работу по меланизму хомяков научнее и практически значимее? К слову, вот вам причина поддержки Лысенко в академических кругах тем же академиком Н.В. Цициным (который в научных статьях критиковал Лысенко) и не только".

Противники Лысенко утверждают, что все свои успехи Лысенко «присвоил» у других и выдал за свои (понятно, что в этом ему помог «всесильный» Сталин), а рекомендации «украл» у коллектива ВИРа. Мол «присвоил» Трофим Денисович, идею и разработку, выдал за собственную работу то, что было давно известно и даже описывалось в учебниках по земледелию, изданных до 1917 года. Анализ же одного из популярных учебников по земледелию начала XX века показывает несколько иное.

По словам С. Руссиянова (95), "действительно, способ посадки картофеля верхушками клубней был известен ещё до 1917 года. И совершенно прав Куприянов, ссылаясь на учебник Д.Н. Прянишникова. Но сам он, по-видимому, учебник этот не читал и «поёт» с чужих слов, а если и прочёл, то, будучи дилетантом, не понял прочитанного...

В учебнике Прянишникова (88) "действительно описывается то, что картофель можно сажать частями клубней. И приводятся доказательства (опыты по Воляни) того, что лучше для этого использовать верхушки клубней. Также приводятся выгоды такого

способа посадки. Автор на основе опытных данных делает вывод, что наибольший урожай был получен из глазков, взятых из верхушек клубней, приводит биологическое объяснение этому феномену и аргументы, в каких случаях лучше в качестве посадочного материала использовать верхушки клубней: 1) когда клубни являются ценным пищевым или кормовым материалом; 2) когда необходимо увеличить площадь посадок при том же количестве клубней («...если землей не дорожить, а картофель дорог...»). Однако здесь же Прянишников не рекомендует пользоваться этим способом посадки, оговариваясь, «при обычных условиях», поскольку это сильно осложняет посадку и хранение частей клубней. И делается вывод, что самым надежным материалом являются средние по величине цельные клубни. И всё.

Так что же на самом деле предлагал Трофим Денисович? Сразу же необходимо оговориться – над этой проблемой работал целый штат сотрудников под эгидой ВАСХНИЛ, Лысенко был руководителем этой темы и непосредственно отвечал за ее разработку и внедрение. Анализ его работ показывает, что им были обоснованы рекомендации по заготовке, хранению, предпосадочной подготовке срезанных верхушек клубней, в том числе рекомендации по их яровизации, а также рекомендации по времени и способам посадки (57, 58).

В частности, не были известны случаи кратковременного хранения верхушек (разработка данного вопроса начиналась «с нуля»), массовой заготовки и длительного хранения верхушек (необходимо учесть, что посадки должны были выполнять колхозы на больших площадях, а не на личных участках). Далее, описывается, что помимо разработки вопросов сбора, хранения и подготовки к посадке, сотрудники Лысенко проводили широкую пропагандистскую кампанию по внедрению данного метода. Иными словами, разъясняли специалистам, которые привыкли, к другой агротехнике, каковы выгоды и особенности нового метода посадки.

При этом Лысенко четко указывал, что верхушки продовольственных клубней не заменяют, а обеспечивают дополнительный посадочный материал, для расширения площадей, занятых под картофель, с получением дополнительного продовольствия. Рекомендовалось, какие клубни лучше использовать в качестве посадочного материала, а с каких клубней лучше срезать верхушки и также использовать их в качестве

дополнительного продовольствия, параллельно получая от них посадочные верхушки (59). При этом аргументировалось использование верхушек клубней в качестве посадочного материала, тем, что затраты труда при этом такие же, как и при посадке клубнями, а заготовка не составляет сложности, затраты же на хранение верхушек не превышают затраты на хранения клубней (61). Наконец, была разработана подробнейшая инструкция по заготовке и хранению верхушек клубней в домашних условиях. Основной упор в инструкции сделан на личные приусадебные хозяйства (60). Интересно, восклицает Назаренко (83), приводя все эти факты, "сколько людей спасла от истощения и голодной смерти эта инструкция в годы Великой Отечественной?" И отвечает: "По-видимому – немало!"

Лысенко сразу же предлагал посадку производить верхушками клубней – то есть, действительно опирался на опыт предшественников. Но, в отличие от предшественников, Лысенко и его сотрудники разработали способы заготовки, хранения, предпосадочной подготовки верхушек клубней и полностью всю агротехнику возделывания картофеля при таком способе посадки, начиная от подготовки почвы, самой посадки, внесения удобрений и т.д. То есть то, чего не было ни у Прянишникова (он даёт это же, но для клубней), ни у предшественников Лысенко. В этом легко убедиться, если просмотреть подшивку журнала «Доклады ВАСХНИЛ» за 1942 и 1943 года, где почти в каждом выпуске есть статьи Лысенко и его сотрудников, посвящённые этому вопросу".

То есть, Лысенко частично использовал положения Прянишникова при разработке своих рекомендаций: в качестве посадочного материала лучше брать верхушки клубней (что сразу же им предлагалось, однако проверку его сотрудники провели); и в каких случаях такие способы посадки становятся рентабельными – вспомним, что на момент принятия рекомендаций Лысенко шел первый год Великой Отечественной Войны. Однако он творчески развивал открытие Прянишникова и шел дальше.

Ученики Лысенко с успехом пользовались его разработками. Например, ученик Лысенко академик Ремесло вывел несколько сортов озимых путем «температурного воспитания» (температурного мутагенеза). Лысенко не был догматиком. Когда оказалось, что переопыления способствовало порче сортов. Когда Лысенко осознал свою ошибку, он сам на нее указал и отказался от собственного метода. Как видим, Лысенко не был догматиком и

менял свои взгляды – отказался от созданной им системы сортосмены (40. С. 162).

14.3. ЦЕННОСТЬ ДЛЯ МАТЕРИ-ИСТОРИИ

Приведу также отрывок из интервью с бывшим народным комиссаром (министром) земледелия СССР И.А. Бенедиктовым (9) и "судите сами".

... - И все-таки хотелось бы поподробней о генетике ...

- Что ж, вернусь к ней. В конце 30-х гг. и в первые послевоенные годы, когда страна испытывала острейшую нехватку сил и средств для выживания в схватке с фашизмом, а затем и восстановления из руин, мы просто не могли иметь роскошь содержания бесплодной, оторванной от жгучих требований жизни науки. Все, буквально все в те годы жестко подчинялось интересам укрепления экономического и оборонного потенциала, к любому вопросу подходили, прежде всего, именно под таким углом.

Научные исследования, проводившиеся Лысенко и его сторонниками, были четко нацелены на реальную отдачу и в ряде случаев уже приносили осязаемый практический эффект. Я имею в виду как повышение урожайности, так и внедрение новых, более перспективных сельскохозяйственных культур. Работы же Вавилова и его последователей каких-либо практических результатов не обещали даже в обозримом будущем, не говоря уже о тогдашнем настоящем.

Кстати, среди генетиков преобладали ученые буржуазной, дореволюционной закваски с элитарными, подчас явно антинародными замашками, афишировавшие свою "аполитичность" и преданность "чистой науке", которой, мол, не до "заземленных", практических нужд. Кое-кто из них чуть ли не в открытую солидаризировался с человеконенавистническими расовыми "теориями" фашизма и даже работал на их подтверждение. Один из таких академических снобов - биолог Тимофеев-Ресовский - пошел даже на прямое предательство Родины, добровольно оставшись в фашистской Германии, где всю войну протрудился в научно-исследовательском институте в Берлине, тесно связанном со спецслужбами гитлеровского рейха.

Симпатии такие люди, естественно, не вызывали. Но главное, повторяю, в том, что тогдашние генетики не сумели доказать важность и перспективность своего направления.

Конечно, с позиций сегодняшнего дня очевидно, что проявленный здесь чрезмерный "практицизм" притормозил развитие "большой науки". Но виновны за этот просчет скорее те, кто нес прямую ответственность за академическую науку, а также в определенной мере и я, как министр земледелия Союза. Сталин, который от данной проблемы стоял довольно далеко, постоянно, кстати, побуждал нас, руководителей министерского ранга, следить за перспективными научными направлениями, последними достижениями и техническими новинками, защищать талантливых ученых от нападков и интриг бездарностей и завистников.

Но допущенный просчет все же решающего значения не имел. И сейчас, с высоты прошедших десятилетий, я по-прежнему считаю, что проводившийся партией курс на всемерное приближение сельскохозяйственной науки к жизни, к ее потребностям и нуждам был в своей основе правильным. Да и сам Вавилов, возглавлявший тогда Институт растениеводства, фактически признавал это, давал неоднократные обещания преодолеть чрезмерно узкую специализацию его исследований, переориентировать деятельность института в сторону сельскохозяйственной практики. Но своих обещаний, к сожалению, не сдержал.

- И все-таки Вы же не будете отрицать, что в споре Лысенко-Вавилов победа осталась на стороне невежества и непорядочности, нетерпимости к иной точке зрения и что симпатии Сталина к Лысенко способствовали утверждению в биологии того самого монополизма одной группы людей, который сейчас превратился в едва ли не самый главный тормоз развития науки ...

- Почему же не буду отрицать? Буду отрицать, и отрицать решительно. Но сначала позвольте мне, старику, поворчать немного. Тенденциозность и односторонность вопросов о Сталине и о Вавилове не делают Вам чести. Похоже, что Вы уже заняли определенные позиции, повторяя неумные выдумки, которые любят муссировать в так называемых "интеллигентских кругах". Зачем же тогда вам мои суждения? Журналист должен быть более объективным и беспристрастным, если он искренне стремится понять что-то, а не "заклеймить" непонятое модными фразами. Хочу в данной связи привести замечательные слова В.И. Ленина: "

...Необходимо рассматривать не отдельные факты, а всю совокупность относящихся к рассматриваемому вопросу фактов, без единого исключения, ибо иначе неизбежно возникнет подозрение в том, что вместо объективной связи и взаимозависимости исторических явлений в их целом преподносится "субъективная" стряпня для оправдания, может быть, грязного дела. Это ведь бывает ... чаще, чем кажется".

Похоже, Вы и попались на такую "субъективную стряпню". Только в вопросе о Сталине ее использовали для оправдания своих неприглядных дел нечистоплотные политики, а в истории с Вавиловым - столь же нечистоплотные деятели науки.

- Что же, критику принимаю, постараюсь быть более объективным, хотя, как вы понимаете, отказаться сразу от того, что считал само собою разумеющимся, не так-то просто ... И все же, как вы расцениваете широко распространенные утверждения о шарлатанстве Лысенко и мученичестве Вавилова?

- Как типичнейший пример групповщины. В интересах утверждения своей монополии определенные люди - а последние 20 лет, как известно, генетики держат в биологии ключевые участки - распространяют заведомо ложные, порочащие "конкурентов" сведения.

Я хорошо знал Трофима Денисовича Лысенко, его сильные и слабые стороны. Могу твердо сказать: это был крупный, талантливый ученый, много сделавший для развития советской биологии, в чем не сомневался и сам Вавилов, который, кстати, и двинул его в большую науку, чрезвычайно высоко оценив первые шаги молодого агронома. Ведь это факт, что на основе работ Лысенко созданы такие сорта сельскохозяйственных культур, как яровая пшеница "Лютенцес-1173", "Одесская-13", ячмень "Одесский-14", хлопчатник "Одесский-1", разработан ряд агротехнических приемов, в том числе яровизация, чеканка хлопчатника. Преданным учеником Лысенко, высоко чтившим его до конца своих дней, был и Павел Пантелеймонович Лукьяненко, пожалуй, наш самый талантливый и плодовитый селекционер, в активе которого 15 районированных сортов озимой пшеницы, в том числе получившие мировую известность "Безостая-1", "Аврора", "Кавказ". Что бы ни говорили "критики" Лысенко, в зерновом клине страны и по сей день преобладают сельскохозяйственные культуры, выведенные его сторонниками и учениками. Побольше бы нам таких "шарлатанов"!

Давно, наверное, решили бы проблему повышения урожайности, сняли с повестки дня обеспечение страны зерном. Успехи генетиков пока куда скромней - и не от этой ли слабости позиций, низкой практической отдачи крикливые обвинения своих соперников? Хотя, разумеется, я этих успехов не отрицаю, просто убежден в том, что воцарившаяся монополия одной научной школы приносит немалый вред ...

Да, ряд лысенковских положений не нашел экспериментального подтверждения, а кое-какие из них и просто оказались ошибочными. Но назовите мне хотя бы одного ученого, который бы не ошибался, не выдвигал ложных гипотез? Что же, "шарлатаном" объявлять его за это?

Теперь о борьбе вавиловского и лысенковского направлений. Здесь бытует немало спекуляций, искажающих истинную картину происходившего. Во-первых, эта борьба шла с переменным успехом: бывали, и не раз, моменты, когда Лысенко оказывался в меньшинстве. В решениях, например, Февральского пленума ЦК 1947 г. говорилось об ошибочности ряда направлений его деятельности. Хорошо помню резкую критику Лысенко заведующим Отделом науки Центрального Комитета партии Юрием Ждановым, который, правда, позднее, в ходе разгоревшейся дискуссии изменил свою точку зрения.

Далее. Как бы ни драматизировались гонения на генетиков, фактом остается то, что многие ученые этого направления, подвергнутые резкой критике на известной сессии ВАСХНИЛ в 1948 г., где сторонники Лысенко взяли верх, продолжали, хотя и в ухудшившихся условиях, свою работу. Немчинов, Дубинин, Рапопорт, Жебрак, называю лишь тех, кого помню, - все они оставались в науке, несмотря на довольно резкое осуждение Лысенко и его сторонников, и, что весьма характерно, отказывались от "покаяний". Что касается репрессий, то их применяли отнюдь не за те или иные взгляды, а за конкретные вредительские действия, хотя и здесь, видимо, имелись случаи произвола и беззакония, кстати, и по отношению к ученым, находившимся от генетиков по другую сторону научных баррикад. Один такой судебный процесс, если мне не изменяет память, был проведен незадолго до войны.

И еще на одно обстоятельство хочу обратить ваше внимание. После развенчания Лысенко и его сторонников все ключевые участки в биологической науке, воспользовавшись благоприятным моментом, заняли его научные противники. Уже одно это говорит о том, что

"поголовное уничтожение генетиков" - злобная выдумка, подхваченная, к сожалению, несведущими журналистами и литераторами.

- И все-таки Сталин, судя по всему, благоволил Лысенко и недолюбливал Вавилова ...

- Тут с вами, пожалуй, можно согласиться. С одной лишь оговоркой: Сталин обычно не руководствовался личными симпатиями и антипатиями, а исходил из интересов дела. Думаю, так было и в этом случае.

Не помню точно, кажется, в 1940 г. в Центральный Комитет партии обратились с письмом двое ученых-биологов - Любищев и Эфроимсон. В довольно резких тонах они обвиняли Лысенко в подтасовке фактов, невежестве, интриганстве и других смертных грехах. В письме содержался призыв к суровым оргвыводам по отношению к "шарлатану", наносящему огромный вред биологической науке.

Мне довелось принять участие в проверке письма. Лысенко, конечно же, оправдывался, приводил разные доводы, когда убедительные, когда нет, но никаких "контрсанкций" по отношению к обидчикам не требовал. Это был его стиль - не превращать науку в конкурентную борьбу с обязательным устранением проигравших. Он страстно, фанатически верил в свою правоту, испытывая подчас наивные надежды, что противники в силу неопровержимости фактов рано или поздно придут к таким же выводам и "сложат оружие" сами, без оргвыводов со стороны руководящих инстанций. "Вот видите, - сказал по этому поводу Сталин, органически не выносивший мелких склок и дразг, характерных для научной и творческой среды. - Его хотя бы чуть ли не за решетку упечь, а он думает, прежде всего, о деле и на личности не переходит. Хорошее, ценное для ученого свойство".

И второй, весьма типичный для Лысенко факт. Когда арестовали Вавилова, его ближайшие сторонники и "друзья", выгораживая себя, один за другим стали подтверждать "вредительскую" версию следователя. Лысенко же, к тому времени разошедшийся с Вавиловым в научных позициях, наотрез отказался сделать это и подтвердил свой отказ письменно. А ведь за пособничество "врагам народа" в тот период могли пострадать люди куда с более высоким положением, чем Лысенко, что он, конечно же, прекрасно знал ...

Не хочу сказать, что Трофим Денисович всегда был таким. Иногда верх брали упрямство, предвзятость, склонность к трескучей политической фразе. Но людей без недостатков, увы, не бывает. Важно, чтобы достоинства перевешивали.

Впрочем, я сужу с "общечеловеческих", моральных позиций. Сталин же, уверен, подходил к этому, как и к другим вопросам, политически. Что я имею в виду?

Чтобы преодолеть отсталость, выйти на передовые рубежи технического прогресса, стране нужны были ученые нового, социалистического типа, свободные от недостатков русской буржуазной интеллигенции с ее дряблостью, ленью, "безрукостью", барски-пренебрежительным отношением к простому народу. Говоря современным языком, в 30-е гг. сформировался массовый социальный заказ на ученого с активной жизненной позицией, тесно связанного с трудящимися, их революционной борьбой за создание нового общества, людей, непримиримых к академической рутине и догме, "почиванию на лаврах", людей, нацеленных на решение назревших практических задач.

В прекрасном фильме "Депутат Балтики", герой которого "делался" с великого русского ученого-биолога Тимирязева, глубоко и правдиво передан весь драматизм противостояния такого ученого преобладавшему в тогдашней науке "образованному мещанству", насквозь пропитанному буржуазными привычками и предрассудками. Увы, большая часть дореволюционной интеллигенции заняла обывательские позиции, Тимирязевы были единичным явлением. Но их эстафету взяли в свои руки ученые нового, социалистического мира, вышедшие из самых глубин народа, как Лысенко. Вавилов же так и не сумел избавиться от недостатков, присущих дореволюционной академической элите ...

В научной полемике, которая разгорелась между ними в 30-х гг., Лысенко и его сторонники продемонстрировали куда больше бойцовских качеств, твердости, настойчивости, принципиальности. Вавилов же, как признавали даже его единомышленники, лавировал, сдавал одну позицию за другой, старался сохранить хорошие отношения и с "вашими и с нашими", что у меня, например, всегда вызывало раздражение и недоверие - значит, не уверен в своей позиции, боится ответственности. Думаю, что у людей,

непосредственно руководивших в тот период наукой, были такие же чувства, хотя, конечно, в таких делах решать должны не эмоции.

Определенное малодушие и слабость проявил Вавилов и, находясь под следствием, когда, не выдержав психологического давления следователей, оговорил не только себя, но и других, признав наличие вредительской группы в Институте растениеводства, что, естественно, обернулось мучениями и страданиями совершенно невинных людей. Но об этом, правда, я узнал намного позже. В тот же период ни я, как нарком земледелия, ни тем более Сталин во все перипетии борьбы между Лысенко и Вавиловым, в обстоятельства его ареста не входили ...

Лысенко же даже под угрозой четвертования не оговорил бы ни себя, ни тем более других. У него была железная воля и стойкие моральные принципы, сбить с которых этого человека представлялось просто невозможным. Другое дело, что иногда он впадал в необъяснимое упрямство и раздражение, начинал подводить под свои эмоции "теоретическую" базу.

Полагаю, что не случайно к Трофиму Денисовичу так тянулась научная молодежь, которой подчас не хватает опыта, но которая весьма чутка к истинному и фальшивому. Мне доводилось не раз бывать на встречах Лысенко со студентами, аспирантами, молодыми учеными и могу сказать вполне определенно: он умел "зажигать" аудиторию, вести ее за собой, внушать молодежи страстное желание к творческому поиску, к достижению неординарных результатов. А вот ученые старой, дореволюционной закваски, и я это хорошо помню по учебе в Сельскохозяйственной академии в 20-х гг., симпатии у нас, рабочей молодежи, рвавшейся осваивать большую науку, не вызывали. Многие из них приняли революцию с большим запозданием, да и то, как говорится, "держа камень за пазухой", проявляли открытую неприязнь к "кухаркиным детям", осмелившимся начать продвижение к научному Олимпу. Для выходцев из рабоче-крестьянской среды Лысенко был своим, до мозга костей преданным идеалам революции, наглядным примером того, сколь многого может достигнуть простой человек, одержимый жаждой истины, страстным желанием превратить науку в мощный рычаг улучшения жизни людей. Все это, конечно же, сказывалось на отношении Сталина, стремившегося активней вовлечь в науку рабоче-крестьянскую молодежь, к Лысенко" (конец цитаты).

Итак, практические достижения мичуринских генетиков неоспоримы. Поэтому Сталин награждал Лысенко за дело, а не за красивые глаза.

14.4. ПРАКТИЧЕСКАЯ ОТДАЧА ФОРМАЛЬНЫХ ГЕНЕТИКОВ

И все-таки а что же генетики? Каково научное и практическое значение работы по сравнению хромосомных отличий московской популяции мухи-дрозофилы и воронежской, пережившей Войну и оккупацию, или практически крайне важную для восстанавливаемого в тот момент народного хозяйства СССР исследование меланизма у хомяков? *"В большинстве случаев на этот вопрос ответом является гробовое молчание или рассказы о достижениях генетики и селекции в медицине и животноводстве (действительно, очень близко с растениеводством и семеноводством). Особенно искренний смех вызывают высказывания о множестве сортов, созданных с помощью методов цитогенетики (естественно, без перечисления)"* (83).

Руссиянов пишет (94): *"Объективной оценки, чьи же сорта сеялись на полях колхозов и совхозов в 1948 году, не было ни в то ни в нынешнее время. А ведь демократы имеют доступ к архивам и если бы именно сорта, выведенные формальными генетиками, преобладали на полях СССР в то время, то доказать на основе архивных материалов это им было бы проще всего. Но нет... не доказывают."*

Встречаются упоминания, что «Безостую-1» Лукьяненко вывел, когда работал в институте Н.И. Вавилова, в ВИРе. На самом деле, Лукьяненко с 1926 года, после окончания Кубанского сельскохозяйственного института и до конца жизни работал на Кубани (83).

И снова цитата – *"На вопросы: «Какие именно сорта были получены противниками Лысенко «нормальными» генетиками (повторяю, генетиками)? Какие рекомендации были внедрены? Что именно они сделали в селекции сельскохозяйственных культур?» – слышно лишь нечто невнятное. Коллекция семян в ВИРе (неплохо, но для селекции не является определяющим). «Важность фундаментальных работ». В лучшем случае – разработали ценные высокоурожайные сорта, естественно, без перечня этих сортов. Повысили продуктивность сельхозкультур, понятно, что без перечня культур... в большинстве случаев на такие вопросы вообще ответом является гробовое молчание или рассказы о достижениях генетики и селекции*

в медицине и животноводстве (действительно, очень близко с растениеводством и семеноводством). Заодно, пожалуйста, посмотрите, какие методы использовались в селекции до конца 30-х годов (практически исключительно отбор в местных сортах популяциях) и после, и поймёте, что иначе с точки зрения тогдашних генетиков и не могло быть" (94).

И тут очень важно понимать суть подмены, передергивания, которую проделали нынешние хулители Лысенко. Да, современная молекулярная генетика и в особенности полиплоидизация дали прекрасные результаты для сельского хозяйства. Но при чем здесь достижения формальных советских генетиков в 1948? Они-то как раз почти ничего не добились.

В.П. Эфроимсон предлагает (при чем дважды) вполне адекватный план оценки практического значения работы Лысенко (123) – в архивах научных учреждений системы ВАСХНИЛ и АН СССР сохранились научные отчеты, проводимые под руководством Лысенко и его учеников, в которых подробнейшим образом описываются результаты экспериментов и полевых опытов. В научных журналах достаточно публикаций для объективного анализа, сохранилась обширнейшая документация в архивах РАН и ВАСХНИЛ, существует достаточное количество статистических отчетов для сравнительной оценки. Но, как заметил Назаренко (83/78) что-то пока «научная общественность» не спешит предоставлять результаты работы подобного рода. Куда проще тиражировать мифы и ссылаться на мемуары и «личные сообщения». От себя (С.М.) добавлю, что видимо, боятся генетики, что окажутся не правыми. Вот и предпочитают клевету.

Более того, например, в 1947 г. работники министерства сельского хозяйства обратились в ЦК с письмом, в котором критиковали участников и организаторов 2 генетической конференции, состоявшейся в МГУ 21–26 марта 1947 г. В письме были обвинения в оторванности ученых–генетиков от практики... в увлечении разведением дрозофилы. Даже независимый американский историк Поллок (209) пишет, что формальные генетики тратили деньги в лабораториях и получали результаты, которые не могли быть немедленно применены в практике.

Желающим узнать реальный вклад генетики в развитие селекции в то время (а не фантазии на сей счёт) Назаренко (83) советует почитать книгу (126). Выводы, увы, не в пользу генетиков

Справедливости ради, надо признать, что Жебраком экспериментально получено три совершенно новых типа самого крупных зернистых пшениц, которые, по его мнению, могут рассматриваться в качестве новых ботанических видов. Получены новые типы гречихи, проса и др. культур. Выделено несколько сортов озимых пшениц, два из которых к 1947 г. переданы в государственное испытание, причем один из них является неполегающим (39). Да Жебрак что-то сделал. А остальные? Более того, хорошо бы посмотреть, как он это делал, использовал ли для выведения своих сортов достижения формальных генетиков. Очень сомневаюсь.

В 1948 г. «формальная генетика» была подвергнута критике, прежде всего из-за низкой практической отдачи её для сельского хозяйства страны, схоластичности отдельных и основополагающих её положений, схоластичности многих работ учёных-генетиков этого направления, крайне низкого числа практически полезных разработок, многочисленности неудач и беспочвенных обещаний. Эти неудачи выглядели особенно ярко на фоне успехов мичуринской генетики и даже традиционной селекционной работы, известной задолго до возникновения так называемой генетики Вейсмана - Менделя - Моргана (56).

А что нового сделал Дубинин, которого считают одним из патриархов советской генетики? Сезонные изменения в популяции мух изучил. А ведь можно было делать что-то более полезное. Например, выводить новые сорта, а не заниматься с мушкой. Это было бы чуть менее престижно, но зато гораздо полезнее для страны. В то голодное время тратить деньги на чистую фундаментальную биологическую науку в СССР было на пользу США. Последователи Лысенко считали, что эксперименты с плодовой мушкой в годы всеобщего напряжения всех сил страны бесполезны. Они спрашивали, как плодовая мушка может помочь Советскому сельскому хозяйству?

А что сделал Вавилов со своими 5000 (!!!, да, да, именно столько ботаников работало в ВИРе) ботаниками? Хотя институт, которым руководил Вавилов, носил название прикладной ботаники, а не теоретической ботаники, никаких особо выдающихся достижений в сельском хозяйстве (!) ученые под руководством Н.И. Вавилова так и не продемонстрировали (19). Об этом в частности говорят рекомендации возглавляемого им института по подъему сельского

хозяйства, разработанные в 1930 году и хорошо показывающие бесплодность его работы...

§3. Распахать земли в Сибири и Казахстане.

§4. Распахать земли на Севере.

§6. Рассчитывать на творчество объединенных в колхозы крестьян.

§7. Делать все планово...

§11. Пастбища развивать планово.

§12. "повышение общей культурности дорожного строительства (цитируется Ю. Мухиным [82], который оставил стиль документа без изменений. См. Известия ЦК КПСС 1989. Номер 12. С. 116–120.)"

Пункты 6, 7 и 11 имеют особое "научное" значение. А ведь институт истратил огромное количество средств. И ещё раз повторю – в 30-е годы в штате института числилось 5000 (!!!–С.М.) человек.

Итак, о том, что работы Лысенко имели большое практическое значение, почти единодушно пишут не кабинетные ученые, а люди, попробовавшие селекционной работы – министр сельского хозяйства Бенедиктов, селекционер Назаренко, Руссиянов... Кроме того, имеется признание самого генетика Дубинина... Практические же рекомендации Вавиловского института, в котором было занято 5000 человек, ну очень полезны для сельского хозяйства. Приведенные выше сведения убедительно доказывают, что практическая отдача от фундаментальных работ формальных генетиков в СССР была крайне низкой. Так от кого же больше пользы от практика Лысенко или от вавиловцев? Так, что жду, когда некий "профессор" Митрофанов (78) докажет, что я лгал.

14.5. РАЗРАБОТКА ТЕОРИИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО МУТАГЕНЕЗА

Но Лысенко и его последователи не только сумели дать много полезного практике сельского хозяйства, но и получили выдающиеся научные результаты. Некий "профессор" Митрофанов (78), так не понял из моих книг, что выдающегося сделал в науке Лысенко. Для особо непонятливых повторюсь. При этом я не буду упоминать мелочи – Лысенко их опубликовал много, как и любой другой учёный, я расскажу о тех открытиях, которые, по моему мнению, достойны Нобелевской премии – разбирая НАУЧНЫЕ достижения Лысенко, я остановлюсь на трех его важнейших открытиях. 1. Доказательство стадийности развития растений. Вавилов ведь тоже не первооткрыватель центров происхождения

видов. 2. Открытие температурного мутагенеза. 3 Открытие химического мутагенеза.

Жебрак, ссылаясь на утверждения Сакса, писал в своих письмах в ЦК, что яровизация была открыта в Америке в прошлом столетии... Проверка показала полную никчемность этого агроприема для практики. Но где же ссылка на публикации? Более того, тот же Жебрак отмечал в выступлении на сессии заслуги акад. Лысенко в агрономии и физиологии растений (40. С. 164).

Т. Д. Лысенко открыл способ придавать семенам морозоустойчивость, выдерживая их некоторое время на холоде, а потом перенося в тепло и укрывая одеялом. Молодого «ученого-крестьянина» направили на работу в лабораторию Н. И. Вавилова. Открытие Лысенко было признано Вавиловым. И не важно, что потом оказалось, что яровизация очень дорога, если ее делать как следует, а если не как следует, то все можно и погубить.

Со мной согласен и С. Руссиянов (94): *"Работы Лысенко по яровизации являлись фундаментальными теоретическими разработками, подкреплёнными экспериментальными данными. В том числе и предшественников, о чём Лысенко, кстати, упоминает в самом начале своего труда «Теоретические основы яровизации». Сущность работы была в выяснении влияния температурных факторов на онтогенез (индивидуальное развитие) сельскохозяйственных культур и их формообразование с практическим выходом на селекцию новых сортов и повышения урожайности имеющихся, а также агротехнику выращивания перспективных сортов в климатических условиях, для них не благоприятных. Данные работы стали основой для последующей разработки по теории стадийного развития растений. Непосредственно же метод яровизации был разработан как практическое следствие теоретических разработок, и ничего общего с «вымачиванием и охлаждением» не имеет. Так что перед нами классический пример практически значимой теоретической работы, экономическое значение которой в те нелёгкие времена невозможно переоценить".*

Следует отметить, что в «Письме трехсот» (это знаменитое письмо академиков, после которого началось развенчание Лысенко) научное значение работ Лысенко по теории стадийного развития не отрицается (83).

Лысенко, по сути дела, разработал теорию температурного мутагенеза. Впервые влияние температуры на развитие растений описал немецкий ученый И. Г. Гаснер в 1918 году. Гаснер заметил, что если проросшие семена озимых подвергать воздействию низких температур, то выращенные из них при весеннем посеве растения выколашиваются и плодоносят. Но это было случайное наблюдение в отрыве от теоретического обоснования. Хотя работы по влиянию температуры на рост, развитие и изменчивость организмов проводились и до него, но теорию разработал именно Лысенко. Лысенко же впервые понял значение данного наблюдения. 15 января 1929 г. Лысенко (совместно с Д. А. Долгушиным) выступил на Всесоюзном съезде по генетике, селекции, семеноводству и племенному животноводству, проходившему в Ленинграде с 10 по 16 января, где предложил способ весеннего посева озимых растений (83).

Работы Лысенко по яровизации являлись фундаментальными теоретическими разработками – самой концепции яровизации, теории стадийного развития растений (научное направление – онтогенетика), подкрепленными экспериментальными данными. В том числе и предшественников, о чем Лысенко, кстати, упоминает в самом начале своего труда. Сущность работы была в выяснении влияния температурных факторов на онтогенез (индивидуальное развитие) сельскохозяйственных культур и их формообразование с практическим выходом на селекцию новых сортов и повышения урожайности имеющихся, а также агротехнику выращивания перспективных сортов в климатических условиях, неблагоприятных для этих сортов. Данные работы стали основой для последующей разработки по теории стадийного развития растений. Непосредственно же метод яровизации был разработан как практическое следствие теоретических разработок, и ничего общего с «вымачиванием и охлаждением» не имеет (83).

Вавилов в 1933 году ездил в США на Международный симпозиум по проблемам генетики и селекции в США, где докладывал там о результатах Лысенко, посвященных яровизации, как о выдающемся достижении советской науки (84). Неужели врал? Вообще–то интересный момент: разработал концепцию Лысенко, а в США поехал докладывать Вавилов. Знакомая ситуация, когда руководитель института докладывает за подчиненного его результаты. В том же 1933 году Вавилов представил работу Лысенко на соискание Сталинской премии, как крупнейшее достижение физиологии растений за последнее десятилетие (83).

Назаренко (83) откопал также информацию том, что именно Н.И. Вавилов говорил в 1935 г. о том, что эти исследования Т.Д. Лысенко по теории стадийного роста растений – "крупнейший результат в области физиологии растений на прошедшее десятилетие". Неужели подлизывался к молодому агроному? И неужели ученые всего мира не заметили компиляции Лысенко?

Да! Акад. П.Н. Константинов, проводивший свои исследования в опытных учреждениях, где отсеивание опытов, дававших отрицательные результаты, не могло иметь места, прибавок от яровизации не получил (53). Но даже в строго формальной западной науке не всегда последователи повторяют результаты первооткрывателя.

После снятия Лысенко в СССР этим направление фактически занимался только академик В.Н. Ремесло. Кстати, и сегодня исследования в области температурного мутагенеза является одной из ведущих тем института. Этим методом создан не один десяток сортов, в том числе знаменитая Мироновская 808. Но почему-то он гораздо менее известен, чем например такая «игрушка» генетиков как, например сома-клональная изменчивость, которая дала гораздо меньше (83).

Итак, Лысенко достоин Нобелевской премии за открытие температурного мутагенеза. Он также сделал выдающееся открытие о роли температуры в стадийности развитии растений.

14.6. СОЗДАНИЕ ТЕОРИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ

Одним из выдающихся достижений Лысенко и Мичурина была вегетативная гибридизация, создание единого растения из двух, которая характерна, в основном, для растений... Вегетативные гибриды на уровне знаний 1948 года с точки зрения школы Лысенко подробно описал И.Е.Глущенко. Сам Мичурин открытым текстом называл некоторые (не все) свои гибриды вегетативными гибридами...

Если использовать научный язык, то Мичурин и Лысенко впервые применили на практике направленный мутагенез с помощью введения мРНК растения-хозяина для изменения наследственности в геноме растения привоя, гостя.

Мичурин посвятил свою жизнь селекционной работе, в которой использовал три основных вида воздействия на природу растения: гибридизацию, воспитание развивающегося гибрида в различных условиях и отбор.

Мичурин, конечно, не был первым, кто предложил прививать одно растение другому. Ещё Ч. Дарвин знал о гибридизации. Вот что он писал: "Мы должны будем допустить необыкновенный факт, что два самостоятельных вида могут соединяться клеточной тканью и затем давать растение, которое имеет листья и бесплодные цветы среднего характера между привоем и подвоем и приносит почки, склонные к реверсии; словом, такое растение во всех существенных чертах походит на гибрид, полученный обычным путем, при воспроизведении семенами". Ч. Дарвин является первым учёным, который не только признал реальную возможность гибридизации путем прививки, но и очень высоко оценил известные ему эксперименты, начертав перспективы способа вегетативной гибридизации для познания закономерностей развития живого. В известном труде «Изменение животных и растений в домашнем состоянии» Дарвин отводит целый раздел этой проблеме, назвав его «Гибриды, происходящие вследствие прививки». Здесь собраны многочисленные факты получения таких гибридов, начиная от подробно описанного и разобранного С. Адамси и кончая известными Дарвину опытами с *S. tuberosum*.

Гибридизация, т. е. получение сорта с новыми, улучшенными признаками, чаще всего производилась путем скрещивания местного сорта с южным, обладавшим более высокими вкусовыми качествами. При этом наблюдалось отрицательное явление—доминирование у гибрида признаков местного сорта. Причина этого заключалась в исторической приспособленности местного сорта к определенным условиям существования.

Мичурин вел речь о соматических гибридах, и неспроста. Действительно, появляются новые общие свойства, но со временем один из "сожителей" начинает подчинять себе другого: того, что генетически моложе, взят в более молодой стадии, попал в нетипичные условия или подвергся стрессу. Соматические вегетативные гибриды можно получать на стадии семян, прививая части семядолей совершенно разных семян. При этом иногда вырастают удивительные химеры (79, 199).

В конце концов, Мичурин большей частью стал использовать именно метод вегетативной гибридизации. В последующей своей работе по гибридизации Мичурин широко применял разработанный им метод ментора. Для воспитания в гибридном сеянце желательных качеств сеянец прививается к растению, обладающему этими качествами. Дальнейшее развитие гибрида идет под влиянием веществ, вырабатываемых растением-воспитателем (ментором); у гибрида усиливаются искомые качества. В данном случае в процессе развития гибридов происходит изменение свойств доминантности.

Метод ментора удобен тем, что его действие можно регулировать следующими приемами: 1) соотношением возраста ментора и гибрида; 2) продолжительностью действия ментора; 3) количественным соотношением листы ментора и гибрида. Например, интенсивность действия ментора будет тем выше, чем старше его возраст, крона богаче листвой и чем длительнее он действует.

Ментором может быть как подвой, так и привой. Таким способом Мичурин вывел два сорта—Кандиль-китайку и Бельфлёр-китайку. Кандиль-китайка — результат скрещивания Китайки с крымским сортом Кандиль-синап. Поначалу гибрид стал уклоняться в сторону южного родителя, что могло развить в нем недостаточную холодостойкость. Чтобы развить и закрепить признак морозоустойчивости, Мичурин привил гибрид в крону матери Китайки, обладавшей этими качествами. Питание в основном ее веществами воспитало в гибриде нужное качество.

Выведение второго сорта Бельфлёр-китайки было сопряжено с некоторым уклонением гибрида в сторону морозоустойчивой и раннеспелой Китайки. Плоды гибрида не могли выдерживать долгого хранения. Чтобы воспитать в гибриде свойство "лежкости", Мичурин привил в крону гибридного сеянца Бельфлёр-китайки несколько черенков позднеспелых сортов. Результат оказался хорошим — плоды Бельфлёр-китайки приобрели желаемые качества — позднеспелость и лежкость. Тем самым Мичурин открыл, что наследственная информация из привоя может оказывать влияние на подвой.

Результат гибридизации растений в существенной степени зависит от возраста растения - донора привоя. Ветвь, даже молодая, происходящая от старого дерева, остается стабильной и приносит

плоды с признаками растения-донора, в то время как ветвь от молодого дерева приобретает признаки подвоя и приносит плоды с измененными признаками (195, 199).

Методы, использованные Мичуриным, отличаются особым новаторством. Например, метод предварительного вегетативного сближения означал, что однолетний черенок гибридного сеянца рябины (привой) прививается в крону растения другого вида или рода, например к груше (подвой). После 5—6-летнего питания за счет веществ, вырабатываемых подвоем, происходит некоторое изменение, сближение физиологических и биохимических свойств привоя. Во время цветения рябины ее цветки опыляют пылью подвоя. При этом осуществляется скрещивание.

Метод посредника применялся Мичуриным при осуществлении гибридизации культурного персика с диким монгольским миндалем бобовником (в целях продвижения персика на север). Поскольку прямое скрещивание указанных форм не удавалось, Мичурин скрестил бобовник с полукультурным персиком Давида. Их гибрид скрещивался с культурным персиком, за что и был назван посредником.

Не менее интересным оказался другой метод гибридизации, предложенный Мичуриным, так называемая отдаленная (внеродственная) гибридизация. Она стала важным компонентом так называемой мичуринской генетики. Специальными методами Мичурин сумел преодолеть "иммунологические" (отторгающие не своё) барьеры отдаленной гибридизации.

Гибридизация дает очень интересные результаты. В Болгарии прививают смородину на вишню. А Мичурин прививал грушу на лимон. Фактически, применяя специальные способы, можно, видимо, приживить и апельсин на березу (199).

А вот ещё одно изобретение (скорее даже открытие) Мичурина. А китайцы еще в древности заметили: если ветку положить строго горизонтально, из нее вверх лезет несколько побегов. Если такая ветка прикопана, под каждым побегом образуются корни, и можно получить несколько растений. Мичурин, уже в десять лет играючи прививавший что угодно, научился это использовать. Земли в его питомниках всегда был дефицит и он придумал способ воздушных отводков. Если ветку нельзя спустить к земле, то почему бы землю не поднять к ветке? Иван Владимирович использовал прибор из

резиновой и стеклянной трубки. Оказалось, что начала корнеобразования на любом уровне ствола - достаточно воды. Если на каком-то уровне ствола постоянно и сильно увлажнять кору, то в этом месте начинается рост корешков.

Далее. Мичурин использовал свойство передачи генетической информации от РНК на ДНК для направленного изменения генотипа растений. Как это делают селекционеры домашних животных. Это делается через соматические клетки. Но в растениях нет долгоподдерживающихся специализированных половых клеток. Из одной клетки растения можно вырастить целый организм. По-сути, используя вегетативную гибридизацию, Мичурин научился воздействовать внешней средой (растением хозяином) на генетическую программу привоя. Гибридизация привоев оказалась простым, но мощным методом создания новых сортов. Она позволяет объяснить тайну выведения плодовых деревьев (193).

14.7. КАК ЛЫСЕНКО ЧУТЬ НЕ ПОЛУЧИЛ НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ

Химический мутагенез – изменение наследственности от действия химических соединений. Это изменение наследственности под действием всего лишь одного элемента внешней среды – химического соединений, поступавших из подвоя.

Но наиболее достойно Нобелевской премии открытие Лысенко и Алексеевой. В 1933 г. М. В. Алексеева вместе с Лысенко открыла перенос наследственной информации от подвоя в привитый черенок через плазмодесмы. Открытие переноса генетической информации с помощью информационной РНК через трубочки-плазмодесмы, связывающие клетки растений в единый синцитий стало вторым важнейшим открытием Лысенко вместе с М.В. Алексеевой (2).

Как я писал выше, в 1933 г. М. В. Алексеева привила на пасленовые (табак, дурман) черенки помидора (тело помидора). Было обнаружено, что листья томата, привитого на табак, содержат никотин, а в плодах томата, привитого на дурман (датура страмониум) появился атропин. Наиболее существенным доказательством открытия было изменение формы плода от прививки на дикорастущей солянум дулькамара. Следовательно, в привитое растение (привой) переносится наследственная информация. Причем данная информация потом обнаруживается в семенах привоя. Следовательно, процесс идет дальше и информация из информационной РНК, прибывшей из подвоя по

единой клеточной сети, переносится в ДНК привоя. Поддержал тогда Алексею никто иной как Лысенко, в то время как ряд научных кругов в СССР попытался «зарубить» это открытие. Опыты Алексеевой базировались на находках самого Лысенко. Его статья с открытием гибридизации помидоров была опубликована в 1923 году (195).

Осенью 1939 года при журнале "Под знаменем марксизма" была организована дискуссия "Спорные вопросы генетики и селекции", на которую были приглашены заведующие кафедрами генетики и ведущие сотрудники институтов генетики страны. Здесь демонстрировались эти растения, однако статья в международном реферируемом журнале так и не появилась. Прошу отметить такой момент – у наших «научных светил» прямо перед глазами доказательство важнейшего научного открытия, а они без зазрения совести их игнорируют и старательно изолируют мировое сообщество от этого открытия.

В результате мировая научная общественность не получила информации об открытии советского ученого и оно оказалось переоткрытым полвека спустя, естественно уже на другом научном уровне знаний. А «поблагодарить» за это следует наших «светил». Недавно эксперименты с привоями показали, что эндогенная (от хозяина) информационная РНК (переносчик информации от ДНК к месту синтеза белка) входит и передвигается по клеточным системам перемещения растворов в привоях. Было открыто также, что информационная РНК (переносчик информации от ДНК к месту синтеза белка) может передвигаться по клеточным системам между клетками хозяина, за счет которого эта наследственная информация может потом включаться в ДНК привоя - с помощью особых ретровирусов и белковых частиц - ретротранспозом - оказываясь интегрированной в геном привоя (189, 194).

Например, академик Жуковский, соратник Н.И. Вавилова, мало того, что закрыл эти работы тогда, в 30-х, но и категорически отказывался признать их результаты много позже - на памятной сессии ВАСХНИЛ в 1948 г. Он потребовал на сессии предъявить ему 'в натуре' невозможное - с точки зрения теории Моргана - мутирующее воздействие подвоя на клетки привоя, и взял свои слова обратно, когда ему показали результаты экспериментов (84).

Знаете ли вы, что в советские годы в СССР выдавались свидетельства на научные открытия? Я попытаюсь вывести формулу

научного открытия, сделанного Лысенко и Мичуриным. Открытие закона передачи наследственных признаков в растительных клетках от подвоя к привою путем переноса информационной РНК через трубочки–плазмодесмы и обратной транскрипции с информационной мРНК на ДНК.

Недавно был найден механизм реализации данного феномена. Жаль, что советские формальные генетики так и не смогли понять, что открытие Лысенко и М. В. Алексеевой вполне тянуло на "Нобель". Да! Работа по выведения сорта помидоров, способных синтезировать атропин, вполне заслуживала Нобелевской премии. Но не все результаты тогда оформляли по-научному. Ведь общество было другое, да и на Нобелевские премии и их лауреатов смотрели косо, как на прислужников буржуев.

Итак, Лысенко достоин Нобелевской премии за открытие химического мутагенеза путем транспорта мРНК через плазмодесмы растений.

Открытие Лысенко и Алексеевой было подтверждено в СССР. Опыты А. А. Авакяна и М. Г. Ястреба в 1941 г. с помидорами доказывают возможность передачи наследственных признаков путем прививки. В этих опытах черенок белого томата «Альбино» был привит на красноплодный дикий мексиканский сорт. Таким образом, черенок питался соком красно-плодного томата и вместо белого у него образовался красный плод. Высеяв полученные семена, А. А. Авакян получил несколько десятков растений в большинстве с красными плодами и частично с белыми. Семена этих плодов снова высевали и получали из одного красного плода первого семенного потомства растения с плодами малиново-красной окраски, чисто ярко-красные и белые, как «Альбино» (14).

Последователи Мичурина и Лысенко показали, что молодая ветвь, привитая на старое дерево другого сорта или даже вида, приобретает некоторые черты подвоя и что некоторые из таких приобретенных признаков могут быть переданы половым путем в следующее поколение. Например, ветвь разновидности томата с желтыми плодами, привитая на разновидность томата с красными плодами, даст некоторое количество плодов с красноватым оттенком, и несколько растений, выращенных из семян этих красноватых плодов дадут желтые, красноватые и иногда красные плоды (196. С. 279–280, 405).

В дальнейшем западные ученые получили Нобелевскую премию за открытие внеядерного переноса нуклеиновых кислот, а также за открытие обратного переноса генетической информации, которое, по сути, совершили Лысенко и Алексеева более полувека назад. Имя Лысенко оказалось не только забытым, как и имя Алексеевой, но и оплеванным отечественной наукой.

Аналогичные опыты были повторены с теми же результатами в шестидесятых и семидесятых японскими авторами (168–170). Красный цвет плодов томата в экспериментах мичуринцев и японских авторов был передан следующему поколению через семена. Пигментные посредники или синтезирующие пигмент ферменты или регуляторы экспрессии генов смешаны благодаря мобильности молекул в пределах всего растения (144).

Итак, задолго до западных ученых Мичурин, Лысенко и его последователи сумели предвосхитить механизм обмена наследственной информацией, происходящий во время гибридизации, то есть когда клетки двух растений сливаются в общий синцитий и образуют одно растение, по которому могут двигаться ассимиляты.

Одним из выдающихся достижений Лысенко и Мичурина была вегетативная гибридизация, которая характерна, в основном, для растений... Вегетативные гибриды на уровне знаний 1948 года с точки зрения школы Лысенко подробно описал И.Е.Глуценко. Сам Мичурин открытым текстом называл некоторые (не все) свои гибриды вегетативными гибридами...

Какие ещё открытия, сделанные Лысенко и его последователями заслуживают Нобелевских премий? Думаю, что открытие Самохваловой приспособительного наследования у тлей, как и открытие Моргана хромосом, заслуживало Нобелевской премии. Кроме того, Лысенко по праву принадлежат Нобелевские премии и за химический и температурный (яровизация под воздействием низких температур) мутагенезы.

14.8. ЛЫСЕНКО – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ

Имя Лысенко должно стоять в одном ряду с такими выдающимися отечественными учеными-биологами, как Павлов, Мечников. Т.Д. Лысенко - крупнейшая фигура русской биологии 20-го века, наряду с Павловым, Тимирязевым, Мичуриным (84).

Хулители Лысенко выражают сомнения в обоснованности избрания Лысенко членом трех академий наук (АН УССР – 1934, ВАСХНИЛ – 1935, АН СССР – 1939). Как же случилось, что «бездарь» был избран, а не забаллотирован (как это произошло позже с его учеником Н.И. Нуждиным, «заваленным» группой ученых-физиков при всеобщей поддержке). И как это Вавилов пропустил «врага» в свое детище – ВАСХНИЛ? А объяснений – нет. Разве что «...Сталин поддержал Лысенко. Началось его быстрое продвижение по карьерной лестнице...». При этом апологеты тотальной сталинской поддержки Лысенко напрочь забывают, что такая постановка вопроса не только не научная, а вообще ничего общего с мышлением не имеет.

Напомню, что на претендента в обязательном порядке готовится представление, которое зачитывается на заседании академии наук, после чего идут выступления и прения и, наконец, тайное голосование. Все эти документы в обязательном порядке подшиваются в дела и сдаются в архив соответствующей академии. Так что очень легко проверить, каким образом был избран Лысенко, за исключением АН УССР, поскольку документы могли пропасть в ходе Великой Отечественной. Однако до сих пор никто не удосужился их поднять. А сплетни – продолжаются (83).

"Надо вспомнить, как верно замечает С. Руссиянов (94), годы избрания Лысенко действительным членом АН УССР, ВАСХНИЛ и АН СССР, а после давать объяснение – как так случилось, что «бездарь» был избран, а не забаллотирован (как это произошло позже с его учеником Н.И. Нуждиным, «заваленным» группой ученых-физиков). И как это Вавилов пропустил «врага» в свое детище – ВАСХНИЛ? А объяснений – нет, кроме таких, что, дескать, Сталин лоббировал кандидатуру Лысенко или «годы большого террора многим расчистили дорогу к должностям» (с намёком, что Лысенко к этой «расчистке» приложил свою руку). У знающих же реалии (а не страшилки а-ля Солженицын) того времени и процедуру избрания действительным членом академии наук такая отговорка ничего, кроме улыбки сострадания к убогости таких фантазий вызвать не может".

При подготовке выборов Президента АН СССР в информационной справке НКГБ СССР от 26.06.1945 кандидатура Лысенко стоит в списке 22 претендентов третьей сзади «...и это положение усиливалось характеристикой на него...». Странно для «ставленника

Сталина», не так ли? Если встать на сторону российских демократов и либералов, то, видимо, там собрались одни дураки или прохвосты.

И неужто Сталин был такой «злой гений», что буквально контролировал любой момент общественной и научной деятельности в СССР, эдакий «сатана в человеческом обличье». Интересно, откуда Сталин на все это находил время, особенно в начале – середине 30-х годов, ему, видимо, в то время было больше нечем заняться? Кроме того, складывается впечатление, что подавляющее большинство членов перечисленных академий наук были либо трусами, либо бездарями, либо лизоблюдами раз «позволяли» Сталину «продвигать бездаря Лысенко» (83).

Итак, среди важнейших открытий Лысенко следует отметить следующие: 1) температурный мутагенез, 2) химико-биологический мутагенез, 3) доказательство скачкообразности видообразования, 4) открытие усреднение генотипа для вида, 5) к этому следует добавить огромную практическую отдачу – Лысенко был практиком и к научной работе подходил, исходя из практических потребностей общества.

14.9. ПОЧЕМУ ФОРМАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИКИ КАК НЕНАВИДЕЛИ, ТАК И НЕНАВИДЯТ ЛЫСЕНКО?

Не имея аргументов против Лысенко не только нынешние демократы, но и ученые биологи прибегают к фальсификациям. Вот очередная ложь хулителя Лысенко (118): "Для Лысенко было характерно тотальное осуждение применения математики и статистики в биологии". Берем статью ученицы Лысенко Ермолаевой (32), которая проверяла, верны ли законы Менделя. Там вполне адекватная математическая обработка результатов. Не хуже, чем в большинстве диссертаций в настоящее время. И только выдающийся статистик Колмогоров сумел предложить более точную математическую обработку результатов. Показательно, что он не имел претензий к стандартной методике математического обсчета Ермолаевой.

Вот ещё одна антилысенковская сентенция (118): "У генетиков (и у руководства страны – С.М.) не было оснований не верить официальным реляциям о колоссальных успехах от применения методов Лысенко. Собиравшаяся колхозами статистика была нацелена на демонстрацию подтверждения ожиданий начальства. Выполняя разнарядку на использование методов Лысенко, для них

отводили лучшие площади и отправляли «наверх» отчет об очередных успехах. Даже в тех случаях, когда в конкретном месте колхозники получали низкий урожай, они могли прийти к выводу, что это какая-то их местная аномалия, а в целом поддерживаемый всей государственной машиной метод приносит несомненную пользу". Допустим, что все было именно так, хотя пока никто этого не доказал. Но в то время гораздо большее значение имел энтузиазм работника, чем незначительные улучшения сортов, полученные от генетики, без их практического внедрения в сельское хозяйство.

Почему же возникла эта пещерная ненависть, я бы даже сказал зоологическое неприятие ученых-генетиков к Лысенко? Почему формальные генетики и нынешние ученые биологи до сих пор так ненавидят Лысенко? За то, что он верил в возможность изменения пшеницы в рожь? Но это результат загрязнения зерна, которое используется в опытах. Такие случаи многочисленны в химии, когда малейшие примеси к химически очищенному веществу вели к неверным результатам. Например, когда американцы стали составлять химический справочник они обнаружили, что только 10% научных статей, посвященных новым веществам, содержат неискаженные химические константы. И никто никого там не обвиняет в шарлатанстве.

Думаю, что можно выделить несколько причин такой ненависти.

1. Самая главная причина ненависти генетиков – это требование Лысенко к учёным-генетикам идти на поля, заниматься внедрением. Здесь проходила линия баррикад. Ученые не хотели заниматься внедрением, они стремились к международному престижу. Это приводило к презрению к практикам, к людям от сохи. В те годы перед учеными особенно остро стояла дилемма: сначала все изучить, а уже потом давать практическую отдачу, либо и изучать и давать практическую отдачу одновременно. Именно такой подход практиковал Пастер (225). Вопрос, о том, что лучше, поход Пастера или подход формальных генетиков, – а именно давать практическую пользу по ходу проведения исследований, или сначала всё до конца изучить, что, скорее всего, потребует сотни лет, а потом уже и начинать давать практическую отдачу, – особенно остро стоял в те годы для разрушенной страны

Сами по себе теоретические подходы в тогдашней генетической науке оказывали влияние на возможность и необходимость

практической отдачи – если наследственность неизменна, то надо сначала глубоко ее изучить, а уже потом решать, можно ли эти знания применить для сельского хозяйства. Если же ученый может хоть как-то воздействовать на механизмы наследования, то ученые должны приложить максимум усилий для сельского хозяйства страны, которая финансирует их научные исследования.

Кстати в родной моему сердцу медицине тоже есть теоретики и есть практики. Теоретику сделать диссертацию гораздо проще, практикам сложнее. Поэтому возникает взаимное презрение. Практики не любят теоретиков, теоретики не очень жалуют практиков.

Прочитую снова кандидата сельхоз. наук Назара Назаренко (83): *"Основная работа селекционера длится в течение вегетационного периода – с марта-апреля по октябрь-ноябрь (в зависимости от климатической зоны). Все это время селекционер находится на поле. Не «в поле», как прочие биологи «полевики», а именно в поле. Где, начиная с предпосевной подготовки почвы, он пашет (в переносном и прямом смысле слова), сеет и, согласно методикам, выполняет сортополку, гибридизацию и множество других операций, подавляющее большинство из которых и сейчас делается вручную. В ходе работы лично приходится таскать мешки с зерном и агрохимикатами, вязать снопы и работать на различных видах сельхозтехники. В общем, выполнять работу, после которой возникает единственное желание – выспаться. И так – от рассвета и до заката все дни, а выходной день начинается, когда начинается ливень. Подчеркнем, не дождь, а ливень, все прочие дни – рабочие. Потом – уборочная и подготовка к посевной озимых, после чего – посев. На этом «поля» завершаются, и начинается зимний камеральный период до весны, когда все, что ты сделал в поле нужно систематизировать и обработать. Для получения значимых результатов нужно минимум три года – это если позволят погодные условия и не случится, например, зимней оттепели (еще и неоднократной), суховея, запала, затяжных ливней и т. д., после чего о годе работы можно забыть. На памяти автора по этим причинам застопорилось несколько кандидатских диссертаций аспирантов. И вот, на каком-то этапе этих работ, чаще всего при приемке опытов или на «Дне поля» и со 100% вероятностью на отчете возникает такая ситуация ... Когда вылезая из «членовоза» последней модели в новом костюме по последней европейской моде, благоухая парфюмом и вспоминая как докладывал данные этого селекционера на последнем международном симпозиуме или*

конференции где-то в «дальнем зарубежье» ... или выйдя из теплой сверкающей лаборатории благоухая свежесваренным кофе и сняв накрахмаленный белый халат ... «густым баритоном Поля Робсона» начнут рассказывать и разъяснять, как нужно проводить полевые исследования, обрабатывать данные или описывать свои трактовки этой работы студентам ... В общем, реакция на все это становится предсказуемой. И слышали бы оные умствовавшие деятели, зачастую раз в год бывающие на поле, какие язвительные комментарии раздаются в их адрес и какое мнение о них создается. ...можно привести слова одного кандидата наук по специальности «Почвоведение». Этот специалист говорил, что завидует биохимикам – всегда в тепле и уюте, каждую неделю новые результаты, а за год и диссертацию написать можно. А тут – за лето под сотню, а то и не одну почвенных разрезов, полуям и прикопок выроешь, да не один десяток килограммов почвы на себе перетаскаешь, а потом всю зиму химический анализ. И хорошо, если всего этого на одну статью хватит...

Кабинетные теоретики и специалисты, работающие в лабораторных (в прямом и переносном смысле) условиях имеют смутное представление о том, что такое внедрение научной разработки. Понятное дело, адептам «чистой» науки такие приземленные материи неинтересны – лишь бы были гранты или государственное финансирование, дающее возможность и дальше выполнять разработки, которые осядут мертвым грузом в виде многочисленных научных отчетов. Между тем внедрение идеи в производство – это каторжная работа, требующая массу согласований и соблюдения всевозможных ГОСТов и технических условий. Кроме того, разработка должна давать гораздо лучший, более значимый экономический эффект, по сравнению с предыдущими и (или) предложенными конкурентами и требует тщательного проведения производственных испытаний, ни в какое сравнение не идущих ни по масштабам, ни по контролю на всех уровнях с научными экспериментами. Так что, даже если Лысенко внедрил чужую научную разработку, известную до него, он уже вполне заслужил высшие государственные награды. Однако давайте зададимся вопросом – а действительно ли Лысенко что-то позаимствовал у предшественников и что именно было позаимствовано? Поясним это на примере посадки картофеля верхушками продовольственных клубней, за внедрение которой Лысенко 22 марта 1943 г. была присуждена Сталинская премия первой степени, 10 июня 1945 г. за выдающиеся заслуги в деле развития сельскохозяйственной науки и поднятия урожайности

сельскохозяйственных культур, особенно картофеля и проса, было присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением ордена Ленина и золотой медали «Серп и молот», а 10 сентября 1945 г. он был награжден орденом Ленина за успешное выполнение задания правительства в трудных условиях войны по обеспечению фронта и населения страны продовольствием, а промышленности сельскохозяйственным сырьем". (конец цитаты)

Вместо того, чтобы делать эту нудную и неинтересную работу, формальные генетики хотели сидеть в городе и заниматься с плодовыми мушками, а затем получать лавры и степени.

2. Вторая причина – клановость науки. Лысенко ненавидели, потому что он мужик. Корпоративно сформировавшиеся ученые подсознательно чувствовали, что им недодали славы. Хотя они учились и хорошо учились, хотя часто они были из семей-ученых, он, мужик, их обошел. Лысенко же не очень-то следовал правилам игры, не следовал правилам формальной науки. Они следовали правилам игры, а он нет. И вот он оказался успешным и правым.

Неосознанное отторжение чужака, который самоучка, а не отпочковался от известного ученого – вот одна из причин такого отношения к Лысенко со стороны ученых. В этом, кстати, сила и трагедия Лысенко. Лысенко не учился у академиков и в этом его беда, он не умел следовать научной этике и формалистике, когда требуется сделать множество контролей. Точно также кстати, как и Мичурин, который иногда вдруг ни с того ни с сего мог начать подкармливать прививку чаем... Но это не помешало ему создать 300 новых сортов плодовых деревьев.

3. От второй причины выводится ещё одна причина – зависть. Мол, как же так, дилетант и недоучка и вдруг получил такие прекрасные практические результаты. Среди научных кланов зависть – один из основных мотивов поведения. По мнению одного участника форума С.Г.Кара-Мурзы, "тогдашние ученые-генетики просто оказались не в состоянии что-либо противопоставить Лысенко и его практическим результатам. Известный учёный - селекционер, академик ВАСХНИЛ Ф.В.Константинов часто приводил расхожую поговорку, что если человек человеку - волк, то учёный учёному - тигр. То есть в науке творческая зависть часто играет роковую роль в отношениях между учёными. Талант Трофима Денисовича Лысенко вызывал зависть к нему со стороны ординарных учёных, а так как серые, бесталанные, но остепенённые быстро группируются в «стаи», то они зачастую и

побеждают в этой борьбе. То же случилось и с Трофимом Денисовичем, которого по сей день бездарные чиновники от науки, которые не дали ничего серьёзного ни для науки, ни для практики, обливают грязью...

4. Сыграла свою роль и злость советских элитных ученых на себя, за прогиб перед властями в 30-е годы. Неосознанная попытка науки сбросить с себя контроль государства, свою зависимость от страны, от Сталина.

5. Одна из причин – неосознанная реакция на ограничение свободы. Ученые не хотели целевых работ, как это было в годы войны, а хотели признания и наград, делать, то, что им кажется быстрым путем к успеху, а не делать то, что нужно.

6. Ещё одна причина – сделать Лысенко виновником всех бед советской биологии. На самом деле не Лысенко оказался виновным в отставании советской биологии, а диссертационная ловушка и относительное уменьшение финансирования. На Лысенко навесили всех собак.

7. Одной из причин была склонность ученых. Как пишет газета Дуэль, "попробуйте в обычном научном учреждении собрать вместе для работы над проблемой хотя бы двух (!) выдающихся учёных. Тут же начинается склока, борьба за Госпремии, фонды, штаты, зарплаты и один выдающийся учёный неизбежно <сжирает> другого, причём, если цена вопроса заключается в закрытии перспективного научного направления, то его без колебаний закрывают. Лишь бы <вражина-академик> не выехал на перспективной теме... Стоит молодому учёному хоть чуть-чуть подняться над общей серой массой, как тут же на него спускают всех собак, какие есть в наличии, чтобы только не допустить его пробиться на важные стартовые позиции (30).

7. Одна из причин ненависти к лысенкам – презрение к низшему сорту людей, которые заставляют научных снобов работать не на погоны, а на страну. Например, как я уже говорил, Тимофеев-Ресовский презрительно называл Мичурина кустиководом (113).

14.10. РЕВАНШ НАУЧНОЙ ЭЛИТЫ

Почему после смерти Сталина началась атака на Лысенко? Им захотелось получать погоны, делать чистенькую фундаментальную науку, а не ходить по полям, контролируя опыление цветков, получать знаки уважения в виде премий, званий, участия в международных конференциях, где можно бегать по магазинам, отоваривая три красные советские десятки и положенные для стран социализма 150 обмениваемых рублей.

После смерти Сталина не практическая отдача стала критерием научного успеха, а некие престижи у западных ученых, некое участие в международных конференциях... После смерти Сталина ученые захотели разрешения на зарубежные поездки, в том числе на конференции, которые, как правило, ничего конкретного, кроме научного туризма, не приносят, если за поездкой не стоит большая предварительная работа и если не едет настоящий специалист, а не научная номенклатура.

Их усилия увенчались успехом. Начиная с 1954 г. оценка зарубежных научных исследований со стороны Академии теряет идеологически враждебную стилистическую окраску. Международные научные контакты становятся предметом особой гордости Академии и упоминаются в отчетах как один из наиболее весомых факторов, подтверждающих эффективность ее работы. Число международных научных делегаций за период с 1953 по 1954 гг. утроилось; число единиц международного научного книгообмена стало в два раза больше.

2 марта 1956 г. Президиум АН СССР выпустил постановление "О мерах по упорядочению международных научных связей Академии наук СССР и улучшению использования научных командировок", в первом пункте которого говорилось: "Считать одной из основных задач, стоящих перед учреждениями и научными сотрудниками Академии наук, тщательное изучение положительного опыта зарубежных научных учреждений и отдельных ученых в различных областях науки" (38). В начале 1960-х гг. международное научное сотрудничество считалось уже одной из неотъемлемых задач Академии. Теперь перед столичными (а ездили за рубеж в основном москвичи, сам знаю) учеными открывались заманчивые перспективы...

Но самой важной задачей для столичных ученых стало вхождение в различные международные организации. Наука оказалась на втором

месте. Так ученые взяли реванш не только у Сталина, но и у Лысенко.

Думаю, что я привел достаточно примеров высочайших достижений Лысенко и в науке и в практике сельского хозяйства. Поэтому мне лично ясно, кто матери-истории был в то время был более ценен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

"У дураков две беды - дороги и Россия!" (народное наблюдение).

Итак, в книге представлено систематическое, но существенно упрощенное и адаптированное для обычного читателя изложение законов формальной генетики и разделов молекулярной биологии, связанной с наследственностью, освещены гипотезы о закономерностях эволюции и зарождения жизни. По сути, проведен науковедческий анализ вопроса, кто был прав: Лысенко или формальные генетики. Совершенно неожиданно оказалось, что Лысенко был прав почти на 100%.

Кроме того обоснованы следующие положения:

- 1) не существует прямой связи между геном и признаком, очень важны посттрансляционные модификации белков;
- 2) мутации происходят гораздо чаще, чем об этом пишут молекулярные биологи;
- 3) стабильность фенотипа определяется не стабильностью генотипа, а огромной буферной ёмкостью генома и специальными механизмами, выработанными в процессе эволюции и направленными на борьбу с мутациями;
- 4) особого наследственного вещества нет, ДНК несет лишь часть наследственной информации, существует надгенетическая наследственность, взаимодействия геномов родителей могут дать новые признаки без всяких мутаций;
- 5) эмбриогенез – способ проверки генома на способность молекул мРНК, синтезированных на генах, которые вошли в геном, комплементарно склеиваться;
- 6) гибридизация мРНК участвует в образовании видов, она же объясняет, как возникает рак.

Оказалось, что гены – не неделимые частички, что нет связи ген – сложный признак на уровне многоклеточных организмов. Нет эгоистических генов, по Докинсу. Неверно то, что имеется соотношение ген-признак. Нет соответствия последовательность

нуклеотидов – белок. Гены в большинстве случаев напрямую с признаками не связаны. Сам по себе ген (в смысле совокупность экзонов) без участия всего генома не может быть реализован. Никаких единичных генов, кодирующих наследуемые напрямую сложные фенотипические (внешне детектируемые) признаки на уровне целостного организма и доступных для генетического изучения во времена Моргана тоже нет и не было. А у большинства белков нет функции по прямому кодированию внешних признаков, которые могли бы быть распознаны во времена Лысенко.

Если ген – белок, то почти все белки есть во всех клетках, только уровень их синтеза очень разнится в зависимости от блокирования наследственного аппарата. Но они все равно синтезируются в малых или очень малых количествах. В других клетках таких белков больше. Нет никаких эгоистических генов. Никто не знает, как проявляется и формируется внешний признак. Даже наследование группы крови не является исключением. Там задействованы тысячи генов.

Таким образом, гипотеза о генах, кодирующих признаки, есть типичная оказавшаяся неверной научная модель. Как теплород или флогистон. Она была полезна, но она не была стопроцентной и критиковать Лысенко, который придерживался другой гипотезы, было не правильно, а тем более начинать административные атаки. По-сути, морганисты подменили понятие признаков на понятие ген. То есть идет расщепление признаков, а не генов, блоков генов, а не единичных последовательностей нуклеотидов.

Кроме популярного изложения сведений по молекулярной биологии и противоречий в самой молекулярной генетике данная книга доказывает две идеи. 1. Показано, что Лысенко не начал атаку первым. Формальные генетики начали атаку на мичуринцев первыми. 2. Лысенко был ближе к современным представлениям молекулярной биологии, чем формальные генетики. 3. Продемонстрировано, что Лысенко внес огромный практический вклад в сельское хозяйство СССР, что Лысенко – выдающийся ученый. 4. Представлено доказательство того, что формальные генетики ошибались.

Отмечу, что очень важно сопоставить взгляды тогдашних формальных генетиков и мичуринских генетиков. Причем необходимо было сопоставлять уровень знаний тогдашних генетиков и Лысенко. Нынешний-то уровень знаний как раз

показывает, что Лысенко был прав. Да! Да! Сопоставление тогдашних взглядов с достижениями современной молекулярной биологии показывает, что Лысенко был прав. Ранее я писал – ни те, ни другие не оказались полностью правыми, и те и другие оказались в чем-то не правы, что обе стороны занимали односторонние позиции (193). Однако сейчас, после моего анализа, стало ясным, что современные гипотезы в области молекулярной биологии больше соответствуют идеям Лысенко, а не формальных генетиков. По сути, формальной генетики больше нет. Осталась молекулярная биология. Главный же вывод состоит в том, что Лысенко был прав в своём споре с морганистами.

Из приведенного выше материала также совершенно очевидно, что формальная генетика оказалась несостоятельной. Формальная генетика была подменена молекулярной биологией в ходе революционных открытий в 50–60 годах Менделевская парадигма формальной генетики была подменена молекулярной биологией. Она стала ничем иным, как гипотезой о теплороде в биологии, гипотезой, отвергнутой наукой. Но если в случае теплорода это было сделано открыто и гласно, то в случае с формальной генетикой процесс выбрасывания данной гипотезы на свалку истории оказался замаскированным тем, что в 1953 г. возникла совершенно новая наука – молекулярная биология. Она и прикрыла несостоятельность классической генетики. Поэтому я беру на себя смелость утверждать, что сейчас классическая (формальная) генетика является лженаукой и ее научная ценность не больше, чем ценность идеи теплорода.

Однако очень интересно, почему так долго продержалась эта мистификация XX-го века? Почему ученые так долго не решались сказать своему королю, что он голый. Мне думается, здесь существенную роль сыграла борьба мичуринцев с формальной генетикой. Поэтому теперь, спустя годы, можно смело заявить, что Лысенко формально оказался прав. Прав в том, что приобретенные изменения могут наследоваться, хотя и через механизм мутагенеза, а также через сложный процесс взаимодействия тысяч факторов в процессе реализации мельчайших отличий между генами, которые практически во всех организмах одни и те же. Я не хочу сказать, что исследования генетиков были бесполезными. Любая даже неверная гипотеза полезна для науки. Она ставит научные рамки обсуждения, позволяет предлагать проверочные эксперименты.

Думаю, что в данной книге на каждой странице незримо присутствует Лысенко. Изучая наследие Лысенко, я постоянно менял свое мнение об этом выдающемся ученом. Сначала я думал, что Лысенко шарлатан, затем мне стало стыдно, когда я обвинял Лысенко в разгроме формальной генетики. Разгром не был связан с деятельностью Лысенко. Он был инициирован административной атакой формальных генетиков. Обвинять же Лысенко в том, что он (хотя административные гонения на формальных генетиков не были инициированы самим Лысенко) де превысил рамки – это все равно, что обвинять Сталина в том, что при разгроме Гитлера он перешел границу СССР, или Александра 1 в том, что он вошел в Париж. Или нынешнюю Россию в разгроме Грузии. Затем мне стало стыдно, когда я сказал, что обе стороны были одинаково неправы. Мне теперь стыдно за то, что я сказал, что Лысенко был не ученый, а естествоиспытатель. Нет, Лысенко именно выдающийся ученый. И, как может отметить незашоренный читатель, Лысенко оказался прав в подавляющем большинстве вопросов.

В заключении мне хочется перефразировать своих глубокоуважаемых оппонентов (22, 78) и спросить, когда же, наконец, хулители Лысенко напишут что-то действительно зрелое и концептуальное? Когда же они опровергнут хотя бы один из приведенных мною и другими публицистами и учеными аргументов в защиту Лысенко?

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

В книге широко использованы сведения из русско- и англоязычной Википедии, а также с других сайтов, посвященных молекулярной и клеточной биологии (см. 45).

1. Агол В.И. 1999. Помехоустойчивость" вирусов.
<http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/718.html>

2. Академик. http://www.duel.ru/199832/?32_6_1

3. Александров В.Я. 1992. Трудные годы советской биологии. Записки современника. СПб. Наука.
<http://vivovoco.rsl.ru/VV/PAPERS/BIO/VLADALEX/YEARS.HTM>

4. Алиханян, С.И. и Майсурян А.Н.
<http://www.cultinfo.ru/fulltext/1/001/008/009/380.htm>

5. Андреев Л.Н. 1998. Неизвестный документ академика Н.В.Цицина. Вестник Российской академии наук. Том 68. № 12.
6. Бабков В.В. 2000. О принципах организации института Н.К.Кольцова. Науковедение. № 2.
<http://vivovoco.rsl.ru/VV/PAPERS/ECCE/KOLTZOV.HTM>
7. Банин В.В. и др. Внутриклеточный транспорт (готовится к печати).
8. Безнусенко Г. В., Сесорова И. С., и Банин В. В. 2006. Электронно-томографический анализ строения комплекса Гольджи в тканевой культуре клеток. Морфология. 129(3):41–44.
9. Бенедиктов И.А. <http://rksmb.ru/get.php?143#t4>
10. Библиотека. http://bookz.ru/authors/aref_ev-va/arefev_va01/page-18-arefev_va01.html
11. Биология. Г. Вильчек (ред.). 6-е издание. М. Мир энциклопедии Аванта.
12. Вавилов Ю.Н. 1998а. Август 1948. Предыстория. "Человек". №3.
13. Вавилов Ю.Н. 1998б. Обмен письмами между Т.Д. Лысенко и И. В. Сталиным в октябре 1947 г. Вопросы истории естествознания и техники. № 2. С. 157-164.
14. Вегетативное размножение.
http://flower.onego.ru/conifer/razm/razm_01.html
15. Великанов Л.П. Направленная изменчивость организмов и естественный отбор.
[http://www.vif2ne.ru/nvz/forum/files/Dim/\(080423103114\)_velikanov.doc](http://www.vif2ne.ru/nvz/forum/files/Dim/(080423103114)_velikanov.doc)
16. Вельков В. 2004. Опять актуален вопрос: что такое ген?
<http://www.lebed.com/2004/art3782.htm>
17. Веретенников А.В. 2006. Физиология растений: Учебник. М. Академический проект. 480 стр.

18. Википедия. <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
19. ВИР - Уничтожение Русской науки продолжается...
http://www.zanauku.ru//index.php?option=com_content&task=view&id=1480&Itemid=29
20. Внутрисортное скрещивание. С. 220. <http://djvu-books.narod.ru/lysenko.html>
21. Гвоздев В.А. 2001. Пространственное расположение хромосом в леточном ядре определяет активность генов. Соросовский Образовательный Журнал.
<http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/1163.html>
22. Генетик. <http://mfreidin.livejournal.com/2543.html#cutid1>
23. Генная терапия излечила обезьян от цветовой слепоты.
<http://medportal.ru/mednovosti/news/2009/09/17/geneth/>
24. Глушенко. <http://djvu-books.narod.ru/glushenko.html>
25. Голубовский М.Д. 2001а. Неканонические наследственные изменения. Природа № 8-9.
http://vivovoco.rsl.ru/VV/JOURNAL/NATURE/08_01/GOLUB.HTM
26. Голубовский М. 2001б.
www.vestnik.com/issues/2001/0327/win/golubovsky.htm
27. Гракина Э. И. «Ученые России в годы Великой Отечественной войны». <http://www.primus.ru/book.zip>
28. Докинс Р. 1976. Эгоистичный Ген.
<http://www.evolution.powernet.ru/library/>
29. Дубинин Н.П. 1973. Вечное движение. М. Политиздат.
30. "Дуэль". Газета. http://www.duel.ru/200608/?08_4_2
31. Дьяков Ю.Т., Багирова С.Ф. 2001. Что общего в иммунитете растений и животных? Природа. № 11.

32. Ермолаева Н.И. 1939. Ещё раз о "гороховых законах". "Яровизация", № 2(23). Стр. 79-86.
33. Жданов Ю. А. 1993. Во мгле противоречий. Вопросы философии. №7. С. 65-92.
<http://russcience.euro.ru/memory/jdan93ph.htm>
34. Животовский Л.А. 2003. Наследование приобретенных признаков: Ламарк был прав. «Химия и Жизнь». №4. Стр. 22-26.
macroevolution.narod.ru/zh_lamarck.pdf
35. Жимулёв И.Ф. 1998. Общая и молекулярная генетика.
<http://www.nsu.ru/biology/courses/genetics/index.html>
36. Жуков Ю. 2005. Иной Сталин. М. Вагриус.
http://publ.lib.ru/ARCHIVES/J/JUKOV_Yuriy_Nikolaevich/_Jukov_Yu._N..html
37. Журавский Д. 1993. Террор. Вопросы философии. №7. Стр.125-146. <http://www.ihst.ru/projects/sohist/papers/jor93ph.htm>
<http://www.ihst.ru/projects/sohist/papers/jorpril.htm>
38. Иванов К.В. 2000. Наука после Сталина: реформа академии 1954-1961 гг. Науковедение № 1.
<http://vivovoco.rsl.ru/VV/PAPERS/HISTORY/POST.HTM>
39. Известия ЦК КПСС 1991. № 4.
40. Известия ЦК КПСС 1991. №6.
41. Инге-Вечтомов С.Г. Трансляция как способ существования живых систем, или в чем смысл "бессмысленных" кодонов.
<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1157633>
42. Инге-Вечтомов С.Г. 1996. Цитогены и прионы: цитоплазматическая наследственность без ДНК? Соросовский образовательный журнал. №5. Стр. 11-18.
43. Инге-Вечтомов С.Г. 1998. Экологическая генетика. Что это такое? Соросовский образовательный журнал. №2. Стр. 59-65.
44. Кара-Мурза С.Г. 1989. Проблемы интенсификации науки: технология научных исследований. М. Наука. 248 стр.

45. Клеточная биология. <http://humbio.ru/humbio/default.htm>
http://medbiol.ru/medbiol/rna_interf/x0009bd8.htm
http://yanko.lib.ru/books/biolog/nagl_biochem/04.htm
46. Кодон в двух лицах.
http://www.gazeta.ru/science/2009/01/12_a_2923205.shtml
47. Колмогоров А.Н. 1940. Об одном новом подтверждении законов Менделя. Доклады Академии Наук СССР. Том XXVII. №1.
48. Кольман Э. 1940. Возможно ли статистико-математически доказать или опровергнуть менделизм? Доклады Академии Наук СССР. Том XXVIII, № 9.
49. Кудрявцев М. 2002. Снова продажная девка (Бывает ли наука вредной?) Дуэль. № 52. http://duel.ru/200252/?52_4_1
50. Кульчицкий С. <http://www.2000.net.ua/print?a=%2Ff%2F60280>
51. Купцов В.И. 1986. Природа научного открытия. В кн.: Природа научного открытия. М.
52. Куц А.А. и Литинская Л.Л. 1982. Шанс на бессмертие. "Наука и жизнь". №10:56-60. <http://www.rusbiolog.ru/2007/10/08/shans-na-bessmertie.html>
53. Леонов В.П. 1999. Долгое прощание с лысенковщиной. Части 2 и 3. Ответная статья Лысенко. Какой статистике учить? <http://n-t.ru/tp/in/dpl02.htm>
54. Лешкевич Т.Г. 2005. Философия науки. М. Инфра-М. 272 стр. С. 154.
55. Лысенко Т. <http://lysenkoism.narod.ru/lgen.htm>
56. Лысенко Т.Д. Википедия.
http://ru.wikipedia.org/wiki/Лысенко%2C_Трофим_Денисович
57. Лысенко Т.Д. 1942а. Весеннее хранение и подготовка к посадке срезанных верхушек клубней картофеля. Доклады ВАСХНИЛ. Вып. 1-2. С. 3 - 7.

58. Лысенко Т.Д. 1942б. О некоторых основных задачах сельскохозяйственной науки. Доклады ВАСХНИЛ. Вып. 5-6. С. 6 - 9.

59. Лысенко Т.Д. 1942в. Расширить площади, увеличить урожай картофеля. Доклады ВАСХНИЛ. Вып. 9-10. С. 3 - 6.

60. Лысенко Т.Д. 1943а. К вопросу заготовки верхушек клубней картофеля. Доклады ВАСХНИЛ. Вып. 4. С. 15 - 16.

61. Лысенко Т.Д. 1943б. Ближайшие задачи советской сельскохозяйственной науки // Доклады ВАСХНИЛ. Вып. 1. - С. 14 - 15.

62. Лысенко Т. 1952. Агробиология. Изд. 6-е. М. Сельхозгиз.

63. Лысенко Т.Д. 1952. О двух направлениях в генетике. Агробиология. Работы по вопросам генетики, селекции и семеноводства. Изд. 6-е. М. Сельхозгиз.

64. Льюин Б. Гены. <http://www.medliter.ru/?page=get&id=012128>

65. Макроэволюция. <http://macroevolution.narod.ru/reticulum.htm>

66. Марков А.

<http://www.svobodanews.ru/content/transcript/435262.html>

67. Марков А.

<http://www.svobodanews.ru/content/transcript/436323.html>

68. Марков А. 2005. От Ламарка к Дарвину... и обратно к Ламарку? Компьютерра. <http://www.computerra.ru/xterra/38100/>

69. Марков А.В. 2008. Горизонтальный перенос генов и эволюция (доклад в ИОГен, ноябрь 2008).

<http://macroevolution.narod.ru/lgt2008/lgt2008.htm>

70. Марков А. 2009.

<http://macroevolution.narod.ru/lgt2008/lgt2008.htm>

71. Миронин С.

<http://www.vif2ne.ru/nvz/forum/0/archive/158/158091.htm>

72. Миронин С. 2008а. Кто такой Лысенко и почему его поливают грязью. <http://rusproject.org/index.php?topic=analysis&ind=10>
http://www.zlev.ru/95_26.htm
73. Миронин С. 2008б. "Дело генетиков". М. Алгоритм.
74. Миронин С. 2009. 110 лет со дня рождения Лаврентия Павловича Берия. <http://www.contr-tv.ru/common/3073/>
75. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю. и Миронов В.А. 1994. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. С.-Пб. Наука. 400 стр.
76. Миронов А. А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов А. А., мл., Снигиревская Е. С, Луини А. 1998 Современные представления о структуре и функции пластинчатого комплекса. Цитология. 40(6):483-496.
77. Митохондрии.
<http://www.wormbase.org/db/gene/gene?name=WBGene00001093;details=1>
78. Митрофанов В.
http://www.poisknews.ru/2009/06/28/reanimacii_ne_podlezhit.html
79. Мичурин. <http://imichurin.narod.ru>
80. Мичурин И. <http://imichurin.narod.ru/ltogi60/prim.htm>
81. Моргун Ф.Т. 2007. Академик Трофим Лысенко: каким он был в действительности. Полтава. Дивосвіт. 44 стр.
82. Мухин Ю. 2002. Убийство Сталина и Берия. М. Крымский мост.
http://www.sovnarkom.ru/BOOKS/MUHIN/STALIN_1/muhin_st_09.htm
83. Назаренко Н. "Черное" пятно "Красной биологии".
<http://actualhistory.ru/myth-lysenko>
84. Никитин.
http://nikitin.wm.ru/almanath/HTML/Nikaruk/Nikar_lysenko.htm

85. Палмер Д. и Палмер Л. 2003. Секреты поведения Homo sapiens. СПб. прайм-ЕВРОЗНАК. 384 стр.

86. Паперный Е. 2006. Обезьяний процесс пошел. В Питере начался суд над теорией Дарвина. И всему свое время.

<http://www.lenta.ru/articles/2006/10/26/darwin/>

87. Происхождение и развитие половых клеток. (Вольф Э. Ред.). 1968. Л. Медицина,

88. Прянишниковъ Д.Н. 1910. Частное земледѣліе (Растенія полевой культуры). М. Типо-литографія В.Рихтеръ. Стр. 131 - 133. Цит. по Руссиянову С. 2008.

89. Раковский. <http://a-rakovskij.livejournal.com/205245.html>

90. Расширенное заседание Президиума Академии наук СССР 24-26 августа 1948 г. по вопросу о состоянии и задачах биологической науки в институтах и учреждениях Академии наук СССР (Стенографический отчет). Вестник Академии наук СССР. 1948. №9. С. 17-209.

91. Ратнер В.А. 1993. Внешние факторы и ограничения молекулярной эволюции. В кн.: "Современные проблемы теории Эволюции" (ред.: Л.П.Татаринов). М. Наука.

92. Ратнер В.А. и Васильева Л.А. 2000. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов стрессовыми воздействиями. Соросовский образовательный журнал. Т. 6. №6. Стр. 14-20.

93. Ратнер В. 2000. Расшифровка геномов живых организмов – сегодня и завтра.

<http://www.sbras.ru/win/elbib/hbc/article.phtml?nid=106&id=11>

94. Руссиянов С. 2008а. Перепросмотр истории. Полярная звезда. <http://zvezda.ru/antrop/2008/05/30/lysenko.htm>

95. Руссиянов С. 2008б. Трофим Денисович как зеркало научного дилетантизма. Полярная звезда.

http://zvezda.ru/antrop/2008/09/15/lysenko_2.htm

96. Садовница. <http://sadovnica.ru/sort/index.php?sid=5&vid=228>

97. Самин Д. Теория эволюции органического мира.
<http://bibliotekar.ru/100otkr/70.htm>
98. Самин Д. Тайны живого. <http://bibliotekar.ru/100otkr/77.htm>
99. Самин Д. Хромосомная теория наследственности.
<http://bibliotekar.ru/100otkr/85.htm>
100. Самохвалова Г.В. 1951. Получение наследственных изменений у тлей при перемене кормовых растений". Журнал общей биологии. Т. 12. №3. С. 176.
101. Сарфати Д. 2002. Несостоятельность теории эволюции. М. Паломника.
102. Светлов П. Г. 1966. Генетика. № 5. Стр. 66-82. Цит. по: Голубовский М.Д. 2001.
103. Селекционная работа. М., 1937. С.83.
104. Сесорова И. С., Безнусенко Г. В., Банин В. В., Долгих В. В. 2006. Эволюционный подход к пониманию структурно-функциональной организации комплекса Гольджи. Морфология. 129(1):91-94.
105. Снигиревская Е. С., Соколова Ю. Я., и Комиссарчик Я. Ю. 2006. Структурно-функциональная организация аппарата Гольджи. Цитология. 48(4):283-308.
106. Сойфер В. Н. 1988. Горький плод: из истории современности. Огонек. № 1-2.
107. Сойфер В. 2001. Власть и наука (История разгрома коммунистами генетики в СССР). Вашингтон.
<http://pereplet.sai.msu.ru/text/lisenko/introduction.html>
109. Сойфер В.Н. 2007. "По личному поручению товарища Сталина". Псевдонаука в СССР. М. Триумф. 392 стр.
110. Соколова Ю.Я., Снигиревская Е.С., и Комиссарчик Я.Ю. 2007. Аппарат Гольджи паразитических простейших. Цитология. 49(3):163-181.

111. Стил Э. Дж., Линдли Р.А. и Бландэн Р.В. 2002. Что, если Ламарк прав? Иммуногенетика и эволюция. М. Мир. 237 стр.
112. Сурков А., Твардовский А. и Фиш Г.
<http://lysenkoism.narod.ru/lg47.htm>
113. Тимофеев-Ресовский Н. 2008. Мой 20 век. М. Вагриус. 416 стр.
114. Флегр Я. Лысенко был (частично) прав? Мичуринская биология в свете современной физиологии растений и генетики.
<http://lysenkoism.narod.ru/flegr-lys.htm>
115. Форум. <http://lib.mexmat.ru/forum/viewtopic.php?t=11659>
116. Франк Т. и Сноу Дж. 1984. Биохимия антимикробного действия. М. Мир. С. 199.
117. Чайковский Ю.В. 2003. Иммуитет и эволюция: не впасть бы в другую крайность. Вестник Российской академии наук. Т. 73. № 3. С. 265-273.
<http://www.ras.ru/FStorage/download.aspx?ld=564ac06f-8d13-4116...>
118. Шабанов Д. 2008. <http://www.scientific.ru/trv/9N.pdf>
119. Шишкин М. А. 1987. Индивидуальное развитие и эволюционная теория. Эволюция и биоценотические кризисы. М. Наука.
120. Шмальгаузен И.И. 1947. Представления в целом в современной биологии. Вопросы философии. № 2. С. 177-183.
121. "Эволюция" сайт. <http://evolution2.narod.ru/evo18.htm>
122. Энциклопедический словарь юного натуралиста. М. «Педагогика». 1981 г.
123. Эфроимсон В.П. 1989. О Лысенко илысенковщине // Вопросы истории естествознания и техники (ВИЕТ) - 1989.- № 1. - с. 79 - 93, № 2. - с. 132 - 147, № 3. - с. 96 - 109, № 4. - с. 100 - 111.
124. Якутенко И. 1. <http://lenta.ru/articles/2009/10/05/nobelmed/>

125. Якутенко И. 2.
<http://www.lenta.ru/articles/2009/10/07/nobelchem/>
126. Ahloowalia, B. S. 2001. Renaissance in genetics and its impact on plant breeding. *Euphytica*. 118(5):99-102.
127. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. New York. Garland Science.
128. Avery, O.T., MacLeod, C.M., and McCarty, M. 1995. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. 1944. *Mol Med*. 1(4):344-365.
129. Bach, J.F. 2003. Autoimmune diseases as the loss of active "self-control". *Ann N Y Acad Sci*. 998:161-177.
130. Barbieri, M. 1981. The ribotype theory on the origin of life. *J Theor Biol*. 91:545-601.
131. Bartel, D.P. 1999. Creation and evolution of new ribozymes. *Biol. Bull*. 196:322-323. Bartel, D.P., and Unrau, P.J. 1999. Constructing an RNA world. *Trends Cell Biol*. 9(12):M9-M13.
132. Beadle, G.W., and Tatum, E.L. 1941. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *PNAS*. 21:499-506.
133. Beermann, W. 1956. Nuclear differentiation and functional morphology of chromosomes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 21:217-232.
134. Bhattacharyya MK, Smith AM, Ellis TH, Hedley C, and Martin C. 1990. The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme. *Cell*. 60(1):115-122.
135. Birmingham A, Anderson E, Sullivan K, Reynolds A, Boese Q, Leake D, Karpilow J, and Khvorova A. 2007. A protocol for designing siRNAs with high functionality and specificity. *Nat Protoc*. 2(9):2068-2078.

136. Bonner, J. 1965. The molecular biology of development. Oxford. Oxford University Press.
137. Briggs, R., and King, T.J. 1952. Transplantation of Living Nuclei From Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs. Proc Natl Acad Sci U S A. 38(5):455-463.
138. Brinkman R.R., Dube M.-P., Rouleau G.A., Orr A.C., and Samuels M.E. 2006. Human monogenic disorders - a source of novel drug targets. Nature Review. Genetics. 7:249-260.
139. Burchard J, Jackson AL, Malkov V, Needham RH, Tan Y, Bartz SR, Dai H, Sachs AB, Linsley PS. 2009. MicroRNA-like off-target transcript regulation by siRNAs is species specific. RNA. 15(2):308-315.
140. Cammarano P, Romeo A, Gentile M, Felsani A, and Gualerzi C. 1972. Size heterogeneity of the large ribosomal subunits and conservation of the small subunits in eucaryote evolution. Biochim Biophys Acta. 281(4):597-624.
141. Campbell, K.H., McWhir, J., Ritchie, W.A., and Wilmut, I. 1996. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. Nature. 380(6569):64-66.
142. Cancerworld. 2009. 32:26-28.
143. Chiesa, R., and Harris, D.A. 2009. Fishing for prion protein function. PLoS Biology. 7(3):0439-0443.
144. Crawford K. M., and Zambryski P. C. 1999. Phloem transport: Are you chaperoned? Curr. Biol. 9:R281-R285.
145. Dawkins R. 1982. The extended phenotype. The gene as the unit of selection. Oxford: W.H. Freeman and Comp.
146. Dawkins, R. 1988. The evolution of evolvability. In Artificial Life, ed. C.G.Langton, pp. 201-220. New York. Addison Wesley. Цит. по Keller 2000.
147. Delevoye, C., Hurbain, I., Tenza, D., Sibarita, J.B., Uzan-Gafsou, S., Ohno, H., Geerts, W.J., Verkleij, A.J., Salamero, J., Marks, M.S., and Raposo, G. 2009. AP-1 and KIF13A coordinate endosomal sorting and

positioning during melanosome biogenesis. *J Cell Biol.* 187(2):247-264.

148. DeVries H. 1906. *Species and Varieties, Their Origin by Mutation.* CHICAGO. The Open Court Publishing Company. LONDON. Kegan Paul, Trench, Trubner and Co., Ltd.

149. Dobzhansky, T., and Pavlovsky, O. 1971. An experimentally created incipient species of *Drosophila*. *Nature.* 23:289-292.

150. Donaldson, Z.R., and Young, L.J. 2008. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* 322(5903):900-904.

151. Dubinin, N.P. 1947. Works of soviet biologists: Theoretical genetics. *Science.* 105:109-112.

152. Fan, S.-Y. 1999. Phenotype Variation by the Action of Scion *Prunus japonica*. Thunb on Stock *Prunus armeniaca* L. *Hereditas (Beijing)* 21(4):43-44.

153. Feig L. et al. (Arai, J.A., Li, S., Hartley, D.M., Feig, L.A.) 2009. Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. *The Journal of Neuroscience.* 29(5):1496-1502.

154. Flegr J. 2002. Was Lysenko (partly) Right? Michurinist Biology in the View of Modern Plant. Physiology and Genetics. *Riv. Biol./B. Forum* 95:259-272. <http://lysenkoism.narod.ru/flegr-lys.htm>

155. Fuerst JA. 2005. Intracellular compartmentation in planctomycetes. *Annu Rev Microbiol.* 59:299-328.

156. Gelbart, W.M. 1998. Databases in genomic research. *Science.* 282(5389):659-661.

157. Goldberg, A.L. 2003. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature.* 426:895-899.

158. Goldschmidt, R. 1938. *Physiological Genetics.* New York. McGraw-Hill.

159. Graham L. R. 1993. Science in Russia and the Soviet Union. Cambridge University Press. Cambridge. (Грэхэм Л. Р. 1998. Очерки истории российской и советской науки. М. Янус-К).
160. Griffiths A.J.F., Miller, J.H., Suzuki, D.T., Lewontin, R.C., and Gelbart, W.M. 1993. An introduction to genetic analysis. New York. W.H. Freeman and Company.
161. Guo Q, Vasile E., and Krieger M. 1994. Disruptions in Golgi structure and membrane traffic in a conditional lethal mammalian cell mutant are corrected by epsilon-COP. *J. Cell Biol.* 125:1213-1224.
162. Gurdon, J. B. 1962. The development capacity of nuclei. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 10:622-640.
163. Gurdon, J. B 1968. Transplanted nuclei and cell differentiation. *Sci. Amer.*, 1968, V 219, P. 24-35.
164. Gurdon, J.B, Laskey RA, De Robertis EM, and Partington, GA. 1979. Reprogramming of transplanted nuclei in amphibia. *Int Rev Cytol Suppl.* 9:161-178.
165. Hagemann R. 2002. How did East German genetics avoid Lysenkoism? *Trends in Genetics.* 18(6):320-324.
166. Henderson, I.R., and Jacobsen, S.E. 2007. Epigenetic inheritance in plants. *Nature.* 447:418-424.
167. Hershey, A.D., and Chase, M. 1952. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol.* 36(1):39-56.
168. Hirata Y. 1979. Graft-induced changes in eggplant (*Solanum melongena* L.) I. Changes of the hypocotyl color in the grafted scions and in the progenies from the grafted scions. *Japan.J.Breed.* 29:318-323.
169. Hirata Y. 1980a. Graft-induced changes in skin and flesh color in tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill.). *J.Japan.Soc.Hort.Sci.* 49:211-216.
170. Hirata Y. 1980b. Graft-induced changes in eggplant (*Solanum melongena* L.). II. Changes of fruit color and fruit shape in the grafted

scions and in the progenies from the grafted scions.
Japan.J.Breed.30:83-90.

171. Hodges HF, Creech RG, Loerch JD. 1969. Biosynthesis of phytoglycogen in maize endosperm. The branching enzyme. *Biochim Biophys Acta*.185(1):70-79.

172. Hutt, D.M., Powers, E.T., and Balch, W.E. 2009. The proteostasis boundary in misfolding diseases of membrane traffic. *FEBS Lett*. 583(16):2639-2646.

173. Hutvagner, G. 2005. Small RNA asymmetry in RNAi: function in RISC assembly and gene regulation. *FEBS Lett*. 579(26):5850-5857.

174. Huynen, M.A., Snel, B., and van Noort, V. 2004. Comparative genomics for reliable protein-function prediction from genomic data. *Trends Genet*. 20(8):340-344.

175. Jacob, F., and Monod, J. 1961. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol*. 3:318-356.

176. Jacob, F., and Monod, J. 1961. On the regulation of gene activity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 26:193-211.

177. Jaiswal, J.K., Rivera, V.M., and Simon, S.M. 2009. Exocytosis of post-Golgi vesicles is regulated by components of the endocytic machinery. *Cell*. 137(7):1308-1319.

178. Jekely G. (Ed.) 2007. Eukaryotic membranes and cytoskeleton. Origin and evolution. NY. Springer Science+Business Media, LLC. Landes Bioscience.

179. Jones, J.D.G., and Dangl, J.L. 2006. The plant immune system. *Nature*. 444:323-329.

180. Jorgensen R. A., Atkinson R. G., Rorster RLS, Forster RLS, Lucas WJ. 1998. An RNA-based information superhighway in plants. *Science*. 279:1486-1487.

181. Kawahara, M., and Kono, T. 2009. Longevity in mice without a father. *Hum Reprod*. Dec 1. [Epub ahead of print].

182. Keller, E. F. 2000. The century of the gene. Cambridge et al. Harvard University Press. 186 pp.
183. Kim, P.K., Hailey, D.W., Mullen, R.T., and Lippincott-Schwartz, J. 2008. Ubiquitin signals autophagic degradation of cytosolic proteins and peroxisomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(52):20567-20574.
184. Klementsov N. 1997. Stalinist science. Princeton University Press.
185. Koonin, E. V. 2009. Evolution of genome architecture. *Int J Biochem*. 41:298-306.
186. Koornneef M, Hanhart CJ, van der Veen JH. 1991. A genetic and physiological analysis of late flowering mutants in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Gen Genet*. 229:57-66.
187. Kooter JM, Matzke MA, Meyer P. 1999. Listening to the silent genes: transgene silencing, gene regulation and pathogen control. *Trends Plant.Sci*. 4:340-347.
188. Kreitman M., and Akashi H. 1995. Molecular evidence for natural selection. *Annu.Rev.Ecol.Syst*. 26:422.
189. Kumar A. and Bennetzen J.L. 1999. Plant Retrotransposons. *Annu. Rev. Genet*. 33:479-532.
190. Le Lay, S., and Kurzchalia, T.V. 2005. Getting rid of caveolins: phenotypes of caveolin-deficient animals. *Biochim Biophys Acta*. 1746(3):322-333.
191. Lee, G, Santat LA, Chang MS, and Choi S. 2009. RNAi methodologies for the functional study of signaling molecules. *PLoS One*. 2009;4(2):e4559.
192. Lee, KC, Webb RI, Janssen PH, Sangwan P, Romeo T, Staley JT, Fuerst JA. 2009. Phylum Verrucomicrobia representatives share a compartmentalized cell plan with members of bacterial phylum Planctomycetes. *BMC Microbiol*. 9:5.
193. Liu Y. 2004. Lysenko's Contributions to Biology and His Tragedies. *Rivista di Biologia / Biology Forum*. 97:483-498.

194. Lucas W.J., Yoo B.-C., and Kragler F. 2001. RNA as a Long-distance Information Macromolecule in Plants. *Nature Reviews Molecular Biology* 2:849-857.
195. Lysenko, T.D. 1923. Tekhnika i metodika selektsii tomatov na Belotserkovskoi selekstantsii. *Biulleten Sortovodno-semennogo Upravleniia* 4:73-76. Цит. по: Liu Y. 2004.
196. Lysenko, T.D. 1950. *Agrobiology (Agrobiologie)*. Praha. Brazda.
197. Martin, K.C. and Ephrussi, A. 2009. mRNA localization: gene expression in the spatial dimension. *Cell*. 136:719-730.
198. Mayr, E. 1963. *Animal species and evolution*. Cambridge. Harvard University Press.
199. Michurin, I.V. 1952. Results of sixty-years work (Vysledky sedsatilete prace). Prague. Brazda.
200. Mironov A.A. and Pavelka M (Eds). 2008. *The Golgi Apparatus. State of art after 110 years of Camillo's discovery*. SpringerWienNewYork.
201. Mitra, K., Wunder, C., Roysam, B., Lin, G., and Lippincott-Schwartz, J. 2009. A hyperfused mitochondrial state achieved at G1-S regulates cyclin E buildup and entry into S phase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(29):11960-11965.
202. Morgan T. H. 1926. *The theory of the gene*. New Haven. Yale University Press.
203. Nishimura, T., and Paszkowski, J. 2007. Epigenetic transitions in plants not associated with changes in DNA or histone modification. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1769:393-398.
204. Oti, M., Snel, B., Huynen, M.A., and Brunner, H.G. 2006. Predicting disease genes using protein-protein interactions. *J Med Genet*. 43(8):691-698.
205. Otto, S.P., and Hastings, I.M. 1998. Mutation and selection within the individual. *Genetica*. 103:507-524.

206. Pan, Q., Shai, O., Lee, L.J., Frey, B.J., and Blencowe, B.J. 2008. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nature Genetics* 40:1413 – 1415.
207. Pattee H. 1969. How does a molecule become a message. *Dev. Biol. Suppl.* 3:1-16.
208. Pearson H. 2005. Cress overturns textbook genetics. *Nature.com*. 23 March. <http://lysenkoism.narod.ru/cress.htm>
209. Pollock, E. 2006. *Stalin and the soviet science wars*. Princeton and Oxford. Princeton University Press.
210. Portin P. 1993. The concept of the gene: short history and present status. *Q. Rev Biol.* 68(2):173-223.
211. Radman, M. 1999. Enzymes of evolutionary change. *Nature*. 401(6756):866-867, 869.
212. Richerson P.J. and Boyd R. 2005. *Not genes alone. How culture transformed human evolution*. The University of Chicago Press. Chicago and London. 332 pp.
213. Roll-Hansen N. 2005a. The Lysenko effect: undermining the autonomy of science. *Endeavour*. 29(4):143-147.
214. Roll-Hansen, N. 2005b. *The Lysenko Effect: The Politics of Science*. Amherst and NY (USA) Humanity Books, pp. 171-174.
215. Sato Y, Morita R, Nishimura M, Yamaguchi H, and Kusaba M. 2007. Mendel's green cotyledon gene encodes a positive regulator of the chlorophyll-degrading pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(35):14169-14174.
216. Seifert, H.S., and So, M. 1988. Genetic mechanisms of bacterial antigenic variation. *Microbiol Rev.* 52(3):327-336.
217. Sen, G.L., and Blau, H.M. 2005. Argonaute 2/RISC resides in sites of mammalian mRNA decay known as cytoplasmic bodies. *Nat Cell Biol* 7(6):633-636.

218. Shapiro, J.A. 1999. Genome system architecture and natural genetic engineering in evolution. *Ann N Y Acad Sci.* 870:23-35.
219. Shennan S. 2002. Genes, memes and human history. Darwinian archeology and cultural evolution. Thames & Hudson. London.
220. Simpson, G.G. 1949. The meaning of evolution. New Haven. Conn Yale University Press. P. 278. Цит. по Graham L. R. 1993. Science in Russia and the Soviet Union. Cambridge University Press. Cambridge.
221. Smirnova, E., Griparic, L., Shurland, D.-L., and van der Blik, A.M. 2001. Dynamin-related Protein Drp1 Is Required for Mitochondrial Division in Mammalian Cells. *Mol. Biol. Cell.* 12(8):2245-2256.
222. Soppe WJ, Jacobsen SE, Alonso-Blanco C, Jackson JP, Kakutani T, Koornneef M, Peeters AJ. 2000. The late flowering phenotype of *fwa* mutants is caused by gain-of-function epigenetic alleles of a homeodomain gene. *Mol Cell.* 6:791-802.
223. Starkuviene V, and Pepperkok R. 2007. Differential requirements for ts-O45-G and procollagen biosynthetic transport. *Traffic.* 8(8):1035-1051.
224. Stephens, C. 2005. Senescence: even bacteria get old. *Curr Biol.* 15(8):R308-310.
225. Stokes D.E. 1997. Pasteur's quadrant. Basic Science and Technological innovations. Washington. Brookings Institution Press. 180 pp.
226. Szostak, J.W., Bartel, D.P., and Luisi, P.L. 2001. Synthesizing life. *Nature.* 409(6818):387-390.
227. Taller, J., Hirata, Y., Yagishita, N., Kita, M., and Ogata, S. 1998. Graft-induced Changes and the Inheritance of Several Characteristics in Pepper (*Capsicum annum L.*). *Theor. Appl. Genet.* 97:705-713.
228. Tondera, D., Czauderna, F., Paulick, K., Schwarzer, R., Kaufmann, J., and Santel, A. 2005. The mitochondrial protein MTP18 contributes to mitochondrial fission in mammalian cells. *J Cell Sci.* 118(Pt 14):3049-3059.

229. Trucco, A., Gaspar, I., and Ephrussi, A. 2009. Assembly of endogenous oskar mRNA particles for motor-dependent transport in the *Drosophila* oocyte. *Cell*. 139(5):983-998.
230. Turanov, A.A., Lobanov, A. V., Fomenko, D. E., Morrison, H. G., Sogin, M. L., Klobutcher, L. A., Hatfield, D. L. and Gladyshev, V. N. 2008. Genetic Code Supports Targeted Insertion of Two Amino Acids by One Codon. *Science*. 323:259-261.
231. Vajta, G., and Gjerris, M. 2006. Science and technology of farm animal cloning: state of the art. *Anim Reprod Sci*. 92(3-4):211-230.
232. Wang, E.T., Sandberg, R., Luo, S., Khrebtkova, I., Zhang, L., Mayr, C., Kingsmore, S.F., Schroth, G.P., and B. Burge, C.B. 2008. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes. *Nature*. 456:470-476.
233. Weigert, R., Silletta, M. G., Spano, S., Turacchio, G., Cericola, C., Colanzi, A., Mancini, R., Polishchuk, E.V., Salmona, M., Facchiano, F., Burger, K.N.J., Mironov, A., Luini, A. and Corda, D. 1999. CtBP/BARS induces fission of Golgi membranes by acylating lysophosphatidic acid. *Nature*. 402:429-433.
234. White, S.H., and von Heijne, G. 2008. How translocons select transmembrane helices. *Annu Rev Biophys*. 37:23-42.
235. Willadsen, S.M. 1979. A method for culture. *Nature*. 277:298-300.
236. Willadsen, S.M., 1986. Nuclear transplantation in sheep embryos. *Nature* 320:63-65.
237. Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., and Campbell, K.H. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 385(6619):810-813.
238. Wilmut, I., Sullivan, G., and Taylor, J. 2009. A decade of progress since the birth of Dolly. *Reprod Fertil Dev*. 21(1):95-100.
239. Winstanley M. 1976. Assimilation into the literature of a critical advance in molecular biology. *Soc. Stud. Sci*. 6:545-549.

240. Witkin, E.M. 1989. Ultraviolet mutagenesis and the SOS response in *Escherichia coli*: a personal perspective. *Environ Mol Mutagen.* 14 Suppl. 16:30-34.

241. Woese C. 1970. Molecular mechanics of translation: a reciprocating ratchet mechanism. *Nature.* 226(5248):817-820.

242. Woese CR, and Fox GE. 1977. The concept of cellular evolution. *J Mol Evol.* 10(1):1-6.

243. Zhang, K., Li, J.B., Gao, Y., Egli, D., Xie, B., Deng, J., Li, Z., Lee, J.H., Aach, J., Leproust, E.M., Eggan, K., and Church, G.M. 2009. Digital RNA allelotyping reveals tissue-specific and allele-specific gene expression in human. *Nat. Methods.* 6(8):613-618.

244. Zhebrak, A.R. 1945. Soviet biology. *Science.* 102:357-358.

245. Zilberman, D., and Henikoff, C. 2005. Epigenetic inheritance in *Arabidopsis*: selective silence. *Current Opinion in Genetics and Development.* 15:557-562.

ПРИЛОЖЕНИЕ I. ЭЛЕМЕНТЫ ЦИТОЛОГИИ И БИОХИМИИ

В Приложениях и я приведу доказательства того, что всегда требуется участие генов, обеспечивающих жизнеспособность, по крайней мере, самой клетки.

I.1. ЧТО ТАКОЕ КЛЕТКА?

За последние 20 лет наши представления о клетке, ее функциях и ее жизни вообще существенно изменились. Однако, как это нередко случается в биологии, обилие фактических данных и совершенствование на их основе методов исследования уже в те годы заставило формулировать новую, более широкую и детальную платформу. Подробное описание строения клетки, клеточных функций и молекулярных механизмов, ответственных за их реализацию, как это не странно, ясности, прозрачности в понимании клетки как целостной единицы не принесло, хотя каждый, кто занимается клеточной биологией, испытывает несомненный восторг от уникальности событий, которые происходят в клеточном мире.

Нам стали уже привычными, хотя и не всегда достаточно определенными, такие понятия как «молекулярная биология», «клеточная и тканевая инженерия» и, даже, «молекулярная генная инженерия» и «протеомика». Это и понятно, поскольку основной прогресс (и наибольшие обещания) в биологии клетки происходит именно в этих областях. Более того, эти области знания кажутся не только наиболее перспективными в познавательном смысле, но и наиболее результативными в смысле практическом. Уже сейчас они дают реальный практический выход в клиническую медицину и промышленность.

Прогресс в современной цитологии или, пользуясь принятым сейчас языком, в биологии клетки, в значительной мере связан с развитием методических подходов, ориентированных на изучение живой клетки и, что очень важно, на активную работу с ней. Появились все расширяющиеся возможности воочию наблюдать не только результаты активного вмешательства в жизнь клетки, но и само осуществление процессов клеточной жизнедеятельности в реальном времени.

Важно подчеркнуть также, что разрешающая способность современных методов анализа (в значительной части – микроскопических) стала соизмерима с той пространственно-временной шкалой, в которой данные клеточные явления происходят. Появились возможности целенаправленно и очень избирательно, например, с помощью генетических вмешательств, изменять состав и течение биохимических реакций в клетке.

Методические возможности изучения клеточной физиологии, в свою очередь, трансформируют общую методологию или идеологию, каких-либо вариантов которой, вольно или невольно, придерживаются все исследователи. Существенно расширилось понимание и содержание клеточной теории. В представление о клетке, как единице живого, органически вырастает понятие «множественности», основанное на знаниях, относящихся к клеточным взаимодействиям.

Широко и эффективно развиваются представления о клеточных популяциях, о развитии и функции органов и тканей, как результата совокупной деятельности клеточных популяций и клеточных сообществ. Мы уже можем говорить о молекулярной биологии развития и, даже, о молекулярной биологии деятельности систем организма. В общем, сопряжение понятий, относящихся к

совершенно разным уровням организации живого, не удивительно, поскольку в основе всех современных представлений о живом, как и прежде, остается жизнь и деятельность клетки, т.е. ее биология.

Существующие в настоящее время клетки бывают двух типов с ядром, эукариотические клетки и без ядра – прокариотические клетки. Внутри этих групп все клетки почти одинаковы. Первые не содержат ограниченного мембраной ядра и митохондрий или хлоропластов; они представлены главным образом микроорганизмами. Клетки эукариот животных и растений, включая грибы, напротив, содержат ядра с мембранами, а также митохондрии (и в ряде случаев хлоропласты). В зависимости от структуры клеток живые организмы делятся на две группы: прокариоты и эукариоты.

К прокариотам относятся бактерии (эубактерии и архебактерии) а к эукариотам – грибы, растения и животные, большинство из которых являются многоклеточными организмами и только некоторые – одноклеточными. Многоклеточные эукариоты построены из разнообразных по своим функциям клеток, причем эти клетки значительно крупнее клеток прокариот (соотношение объемов приблизительно 2000:1). Структуры и функции эукариотических клеток сложнее и более специализированы, чем структуры и функции клеток прокариот. Эукариотические клетки значительно разнообразнее по размеру и структуре, чем прокариотические. Только в организме человека имеются, по крайней мере, 200 различных типов клеток. Поэтому структуру животной клетки я обрисую в предельно упрощенном виде.

Эукариотическая клетка организована системой мембран. Снаружи она ограничена плазматической мембраной, представляющей собой двойной слой липидов. Липиды в бислое располагаются таким образом, что их головки, имеющие сродство к воде (гидрофильные, по научному), располагаются на наружной, смотрящей в стороны водного раствора, стороне бислоя, а не смачиваемые водой цепи углеводов обращены внутрь.

Внутренний объем клетки заполнен цитоплазмой, содержащей многочисленные растворимые компоненты. Цитоплазма разделена на хорошо различимые, окруженные внутриклеточными мембранами отделы, называемыми клеточными органеллами. Биологические системы основаны на свободной диффузии белковых молекул и их случайных взаимодействиях, а потом склеивании. Это дает массу

ошибок и очень неэффективно. Поэтому клетка увеличивает вероятность соударений, активно доставляя молекулы в одно ограниченное место в пространстве с помощью транспортных систем цитоскелета и внутриклеточного транспорта.

I.2. ХИМИЯ И ЖИЗНЬ: НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеиновые кислоты были выделены из клеточных ядер в 1869 г. ДНК эукариот представляют собой очень длинные линейные молекулы (от 10^7 до более чем 10^{10} пар оснований). Они локализованы в ядре, связаны с гистонами.

Единицы, из которых полимеризуется ДНК, называются нуклеотидами и представляют из себя органические молекулы в виде циклов, в которых кольцо состоит из 5 или 6 атомов углерода. Каждый нуклеотид состоит из геретацикла, называемого азотистым основанием, так как там атомы углерода перемежаются с атомами азота; сахара (дезоксирибозы, моносахарида, содержащего пять атомов углерода и альдегидную группу в линейной структуре) и фосфатной группы. Например, аденин – это восьмерка, составленная из пятичлена и шестичлена, в которых перемежаются атомы углерода и азота. Рибоза это моносахарид в виде кольца, составленного из 4 атомов углерода и одного кислорода.

Связи между нуклеотидами в цепи образуются за счёт дезоксирибозы и фосфатной группы. Последовательность этих единиц нуклеотидов и кодирует наследственность. Для того, чтобы увеличить стойкость полимерной молекулы ДНК к лучевым и химическим воздействиям, она удвоена и состоит из двух полимеров, которые закручены в спираль вокруг друг друга. При этом нуклеотиды, расположенные в спирали друг напротив друга присоединяются друг к другу и они комплементарны, аденин соединяется только с тиминном и может стоять только напротив тимина, гуанин — только с цитозинном. В 1976 г. была расшифрована первая нуклеотидная последовательность белка из бактериофага (185).

Молекула ДНК содержит последовательности нуклеотидов. Поскольку код содержит 4 элемента, то можно сказать, что код квадратичный. Она очень напоминает твердый диск современного компьютера. Там тоже записаны только единицы и нулики. Поэтому код компьютера двоичный. Однако, используя единицы и нулики, современные программы позволяют нам видеть на экране и

передавать друг другу изображения, делать сложнейшие расчеты, моделировать процессы, протекающие в клетке... Клетки и организмы способны, используя информацию, заключенную в квадратичном коде, строить огромные конструкции типа деревьев, достигающих высоты 150 м или китов в животном царстве или сложнейшие конструкции типа человеческого тела...

1.3. ХИМИЯ И ЖИЗНЬ: БЕЛКИ

Перед тем как описывать структуры следует некоторое время уделить строительному материалу. Поэтому я очень и очень кратко охарактеризую основные органические и неорганические молекулы, образующие клетки, молекулы, на основе которых строится жизнь.

Сейчас установлено, что жизнь на Земле основана на трех классах сложных органических соединений: ДНК, РНК и белков. Как я уже отмечал, ДНК отвечает за хранение наследственной информации. Белки выполняют все виды активных каталитических и строительных функций. Молекулы РНК служат посредниками между ДНК и белками, обеспечивая считывание наследственной информации и синтез белков в соответствии с записанными в молекуле ДНК "инструкциями".

Белки (белковые вещества) составляют основу и структуры и функции живых организмов. Белки или протеины (от греч. *protos* - первый, важнейший) — высокомолекулярные азотсодержащие органические вещества, молекулы которых построены из остатков аминокислот. Это органические вещества, содержащие углерод, водород, кислород, азот, серу, иногда фосфор и др. элементы. Кроме них в клетках есть ионы, сахара, липиды и конечно нуклеиновые кислоты, которые и служат носителем наследственной информации... Но об этом чуть позже.

Как правило, белки имеют очень высокий молекулярный вес. Принятые в русскоязычной литературе названия белки и белковые вещества связаны с обнаружением в тканях животных и растений веществ, имеющих сходство с белком куриного яйца. Белки это полипептиды, то есть гетерополимеры аминокислот, иногда содержащие прикрепленные к аминокислотной цепи гидрокарбоновые остатки жирных кислот или цепи моносахаридов. При гидролизе белки распадаются, сначала образуя продукты высокого молекулярного веса – альбумозы и пептоны, затем короткие фрагменты цепи аминокислот, а наконец – аминокислоты.

В конечном счете, именно белки определяют строение организма (фенотип). Белки осуществляют большинство функций клеток. Белки играют важную физиологическую роль, выполняя множество самых разнообразных функций, характерных для живых организмов. Белки являются катализаторами, ускоряющими химические реакции в биологических системах. Питательную (резервную) функцию осуществляют так называемые резервные белки, являющиеся источниками питания для развития плода, например белки яйца (овальбумины). Транспорт кислорода осуществляется молекулами гемоглобина - белка эритроцитов. В транспорте липидов принимают участие альбумины сыворотки крови. Ряд других сывороточных белков образует комплексы с жирами, медью, железом, тироксином, витамином А и другими соединениями, обеспечивая их доставку в соответствующие органы-мишени. Белки – самая важная часть защитных систем организма.

Основную функцию защиты в организме выполняет иммунная система, которая обеспечивает синтез специфических защитных белков-антител в ответ на поступление в организм бактерий, токсинов или вирусов. Высокая специфичность взаимодействия антител с антигенами (чужеродными веществами) по типу белок-белок способствует узнаванию и нейтрализации биологического действия антигенов. Защитная функция белков проявляется и в способности ряда белков крови к свертыванию. Свертывание белка плазмы крови фибриногена приводит к образованию сгустка крови, что предохраняет от потери крови при ранениях.

Актин и миозин и множество регуляторных белков связанных с ними обеспечивают сокращение клеток. Движение органелл внутри клетки, расхождение хромосом в процессе митоза происходит с помощью микротрубочек и связанных с ними белков-моторов.

Белки выполняют структурные функции. Такие белки занимают по количеству первое место среди других белков тела человека. Среди них важнейшую роль играет коллаген в соединительной ткани, кератин в волосах, ногтях, коже, эластин в сосудистой стенке и др. Большое значение имеют комплексы белков с углеводами в формировании ряда секретов - мукоидов, муцина и т. д. В комплексе с липидами (в частности, фосфолипидами) белки участвуют в образовании биомембран клеток.

Белки выполняют гормональную функцию. Ряд гормонов представлен белками или полипептидами, например гормоны гипофиза, поджелудочной железы и др. Белки обеспечивают способность сохранять онкотическое давление в клетках и крови, ее буферные свойства, поддерживающие физиологическое значение рН внутренней среды, и др.

Подсчитано, что в природе встречается примерно $10^{10} - 10^{12}$ различных белков, обеспечивающих существование около 10^6 видов живых организмов различной сложности организации, начиная от вирусов и кончая человеком. Из этого огромного количества природных белков точное строение и структура известны у ничтожно малой части - не более 2500 (200).

I.4. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ

Все природные белки состоят из большого числа сравнительно простых структурных блоков, представленных мономерными молекулами - аминокислотами, связанными друг с другом в полипептидные цепи. Природные белки построены из 20 различных аминокислот. Поскольку эти аминокислоты могут объединяться в самой разной последовательности, то они могут образовать громадное количество разнообразных белков. Число изомеров, которое можно получить при всевозможных перестановках указанного числа аминокислот в полипептиде исчисляется огромными величинами. Так, если из двух аминокислот возможно образование только двух изомеров, то уже из четырех аминокислот теоретически возможно образование 24 изомеров, а из 20 аминокислот - $2,4 \times 10^{18}$ разнообразных белков.

Нетрудно предвидеть, что при увеличении числа повторяющихся аминокислотных остатков в белковой молекуле число возможных изомеров возрастает до астрономических величин. Ясно, что природа не может позволить случайных сочетаний аминокислотных последовательностей, и для каждого вида характерен свой специфический набор белков, определяемый, как теперь известно, наследственной информацией, закодированной в молекуле ДНК живых организмов. Именно информация, содержащаяся в линейной последовательности нуклеотидов ДНК, определяет линейную последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Образовавшаяся линейная полипептидная цепь сама теперь оказывается наделенной функциональной информацией, в соответствии с которой она самопроизвольно преобразуется в

определенную стабильную трехмерную структуру. В этом преобразовании участвуют специальные белки помощники. Таким образом, лабильная полипептидная цепь складывается, скручивается в пространственную структуру белковой молекулы, причем не хаотично, а в строгом соответствии с информацией, содержащейся в аминокислотной последовательности. Блочная структура глобулярных белков отражается на процессе их сворачивания (самоорганизации).

Последовательность аминокислот сама по себе может после синтеза свертываться в трехмерные структуры, например, спираль, ленту, клубок. Но чаще образование правильной трехмерной структуры требует участия шаперонов. Шапероны – это белки, которые в нужный момент подтягивают уже свернутые цепи и сшивают их с помощью двух атомов серы, или путем склеивания–отклеивания помогают принять нужную пространственную упаковку...

После синтеза первичной последовательности (или даже в процессе синтеза) формулируются α -спирали, β -структуры, β -повороты, β -листы и т.д., которые далее поэтапно взаимодействуют, быстро образуя компактную глобулу. Альфа-структура белка – спираль, бета-структура белка – она линейна. Спирали свертываются в клубок, бета-структуры остаются линейными. Перебора других возможных упаковок практически нет. Нативная глобула обеспечивает уменьшение свободной энергии до минимума. Например, у альбумина высокая плотность отрицательных зарядов на поверхности альфа-спиралей.

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

Белки бывают мембранные, мембрано-заякоренные, растворимые секреторные, растворимые цитоплазматические. В первом случае пептидная цепь такого белка содержит достаточно короткий сегмент, который состоит из резко гидрофобных аминокислот, расположенных в пределах гидрофобной зоны липидного бислоя, и два гидрофильных сегмента, располагающихся в просвете цистерны или в цитоплазме. Во втором случае белки имеют присоединенную жирную кислоту, которая погружена в бислой и удерживает белок около него.

Надсемействами белков называют группы изофункциональных макромолекул имеющих не более 85-90% различий первичных

структур и значительно более консервативные пространственные структуры. Число надсемейств белков в живой природе не очень велико (около 500-1000), причем большинство из них возникло в эпоху первичных клеток (~3,5 млрд. лет назад) из небольшого разнообразия исходных пептидов. Поэтому разные надсемейства должны сохранять следы общих первичных пептидов. В первичных структурах ряда белков найдены небольшие сходные пептиды. Об этом же говорит наличие разнообразных прямых и инвертированных повторов внутри генов (91).

Фермент, как и любой другой белок, может состоять из нескольких субъединиц, объединенных в одно целое. Такие субъединицы, представляющие собой индивидуальные полипептидные цепи (полипептиды), могут объединяться за счет т.н., не ковалентных белок-белковых взаимодействий, или за счет ковалентных связей. Например, за счет -S-S- связей между цистеинами, (аминокислотами, содержащими -SH группу), расположенными в разных полипептидах.

В белках выделяют домены – фрагменты белка, которые имеют относительно самостоятельную третичную структуру и характерную активность. Они либо глобулярные, либо стержневидные, либо изогнуты. Эти домены связаны между собой связями.

1.6. АМИНОКИСЛОТЫ И УГЛЕВОДЫ

Аминокислоты, класс органических соединений, объединяющих в себе свойства кислот и аминов, т.е. содержащих наряду с карбоксильной группой - COOH аминогруппу - NH₂. Аминокислоты играют очень большую роль в жизни организмов, т.к. все белковые вещества построены из аминокислот. Все белки при полном гидролизе (расщеплении с присоединением воды) распадаются до свободных аминокислот, играющих роль мономеров в полимерной белковой молекуле. При биосинтезе белка порядок, последовательность расположения аминокислот задаются генетическим кодом, записанным в химической структуре дезоксирибонуклеиновой кислоты. 20 важнейших аминокислот, входящих в состав белков, отвечают общей формуле RCH(NH₂)COOH и относятся к аминокислотам.

Многие растения и бактерии могут синтезировать все необходимые им аминокислоты из простых неорганических соединений. Большинство аминокислот синтезируются в теле человека и

животных из обычных безазотистых продуктов обмена веществ и усвояемого азота. Однако восемь аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, метионин, треонин, триптофан) являются незаменимыми, т.е. не могут синтезироваться в организме животных и человека, и должны доставляться с пищей. Суточная потребность взрослого человека в каждой из незаменимых аминокислот составляет в среднем около 1 грамма. При недостатке этих аминокислот (чаще триптофана, лизина, метионина) или в случае отсутствия в пище хотя бы одной из них невозможен синтез белков и многих других биологически важных веществ, необходимых для жизни. Гистидин и аргинин синтезируются в животном организме, но лишь в ограниченной, иногда недостаточной, мере. Цистеин и тирозин образуются лишь из своих предшественников - соответственно метионина и фенилаланина - и могут стать незаменимыми при недостатке этих аминокислот. Некоторые аминокислоты могут синтезироваться в животном организме из безазотистых предшественников при помощи процесса переаминирования, т.е. переноса аминогруппы с одной аминокислоты на другую.

В организме аминокислоты постоянно используются для синтеза и ресинтеза белков и других веществ - гормонов, аминов, алкалоидов, коферментов, пигментов и других. Избыток аминокислот подвергается распаду до конечных продуктов обмена (у человека и млекопитающих до мочевины, двуокиси углерода и воды), при котором выделяется энергия, необходимая организму для процессов жизнедеятельности. Промежуточным этапом такого распада является обычно дезаминирование (чаще всего окислительное).

Все встречающиеся в природе аминокислоты обладают общим свойством - амфотерностью, т.е. каждая аминокислота содержит как минимум одну кислотную и одну основную группу. Почти все амино- и карбоксильные группы участвуют в образовании пептидных связей белковой молекулы, теряя при этом свои специфические для свободных аминокислот кислотно-основные свойства. Поэтому все разнообразие особенностей структуры и функции белковых молекул связано с химической природой и физико-химическими свойствами радикалов аминокислот. Именно благодаря им белки наделены рядом уникальных функций, не свойственных другим биополимерам, и обладают химической индивидуальностью.

Аминокислоты классифицируют на основе химического строения радикалов, хотя были предложены и другие принципы. Различают ароматические и алифатические аминокислоты, а также аминокислоты, содержащие серу или гидроксильные группы. Часто классификация основана на природе заряда аминокислоты. Если радикал нейтральный (такие аминокислоты содержат только одну амино- и одну карбоксильную группу), то они называются нейтральными аминокислотами. Если же аминокислота содержит избыток амино- или карбоксильных групп, то она называется соответственно основной или кислой аминокислотой.

Современная рациональная классификация аминокислот основана на полярности радикалов, т.е. способности их к взаимодействию с водой. Она включает четыре класса аминокислот:

- 1) неполярные (гидрофобные)
- 2) полярные (гидрофильные) незаряженные
- 3) отрицательно заряженные
- 4) положительно заряженные при физиологических значениях рН

В представленной классификации аминокислот приведены наименования, структурные формулы, сокращенные обозначения и однобуквенные символы аминокислот, принятые в отечественной и иностранной литературе, а также значения изоэлектрической точки рI.

Перечисленные аминокислоты присутствуют в различных количественных соотношениях и последовательностях, в тысячах белков, хотя отдельные индивидуальные белки и не содержат полный набор всех этих аминокислот.

Вот список 20 аминокислот, которые используются для синтеза белка: Аланин, Аргинин, Аспарагин, Аспарагиновая кислота, Валин, Глицин, Гистидин, Глутамин, Глутаминовая кислота, Изолейцин, Лейцин, Лизин, Метионин, Пролин, Серин, Тирозин, Треонин, Триптофан, Фенилаланин, Цистеин.

Помимо наличия в большинстве природных белков 20 аминокислот, в некоторых белках обнаружены производные аминокислот (эти аминокислоты образуются после завершения синтеза белка в рибосоме клеток в результате постсинтетической химической модификации): оксипролин, оксилизин, дийодтирозин, фосфосерин и фосфотреонин.

Углеводы (сахара) - группа природных полигидроксиальдегидов и полигидроксикетонов с общей формулой $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Группа включает простые сахара (моносахариды) и их высокомолекулярные аналоги, олигосахариды и полисахариды.

Важнейший природный моносахарид, D-глюкоза, является алифатическим альдегидом, содержащим шесть углеродных атомов, пять из которых имеют гидроксильные группы. Подавляющая часть глюкозы присутствует в форме циклического полуацетала, образованного в результате взаимодействия карбонильной группы с одной из гидроксильных групп. В альдогексозах реакция идет главным образом по гидроксильной группе C-5 с образованием шестичленного пиранового цикла. Сахара с шестичленным циклом называются пиранозами. Замыкание кольца с участием гидроксильной группы C-4 дает фурановый цикл, а сахара с таким циклом называются фуранозами. В растворе все три формы, пиранозная, фуранозная и ациклическая находятся в динамическом равновесии. Глюкоза поступает в клетки, где используется в качестве клеточного "топлива" (гликолиз) или превращается в другие метаболиты. Обычно моносахара транспортируются через липидные мембраны в форме фосфатов с помощью белков переносчиков.

Полимерные (то есть те, молекула которых составлена из отдельных повторяющихся молекул, связанных химической связью) углеводы часто встречаются в ковалентно связанном виде с липидами (гликолипиды) или белками (гликопротеины), входящими в состав клеточных мембран. Растворимые гликопротеины присутствуют в плазме крови, а также входят в состав протеогликанов, которые являются важными структурными компонентами межклеточного матрикса.

I.7. ЛИПИДЫ

Важнейшим строительным материалом клеток являются липиды. Липиды - большая группа веществ биологического происхождения, хорошо растворимых в органических растворителях, таких, как метанол, ацетон, хлороформ и бензол. В то же время эти вещества нерастворимы или мало растворимы в воде. Омыляемые липиды включают три группы веществ: сложные эфиры, фосфолипиды и гликолипиды. В группу сложных эфиров входят нейтральные жиры (глицерин + три жирные кислоты), воски (жирный спирт + жирная кислота) и эфиры стероидов (стерин + жирная кислота). Группа

фосфолипидов включает фосфатидовые кислоты (глицерин + две жирные кислоты + фосфатная группа), фосфатиды (глицерин + две жирные кислоты + фосфатная группа + спирт) и сфинголипиды (сфингозин + жирная кислота + фосфатная группа + спирт). К группе гликолипидов относятся цереброзиды (сфингозин + жирная кислота + один углеводный остаток) и ганглиозиды (сфингозин + жирная кислота + несколько углеводных остатков, в том числе нейраминавая кислота). Важнейшую группу липидов образуют жирные кислоты.

Липиды - наиболее важный из всех питательных веществ источник энергии и основной энергетический резерв организма большинства млекопитающих. В основном жир содержится в клетках в виде жировых капель, которые служат метаболическим 'топливом'. Липиды окисляются в митохондриях до воды и диоксида углерода с одновременным образованием большого количества АТФ.

Ряд липидов принимает участие в образовании клеточных мембран. Типичными мембранными липидами являются фосфолипиды, гликолипиды и холестерин. Как основной компонент клеточных мембран липиды изолируют клетку от окружающей среды и за счет гидрофобных свойств обеспечивают формирование мембранных потенциалов.

1.8. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА И ИОНЫ

Если в ДНК и РНК содержится много фосфора, то в цепях аминокислот, которые формируются на рибосомах, белках фосфора нет вообще, аминокислоты не содержат фосфора. Но потом, по мере постраницонной модификации к белкам присоединяются остатки фосфорной кислоты. Зато в ДНК и РНК нет серы, сера не входит в состав этих молекул совсем, тогда как в белках обязательно есть сера.

Огромное значение для жизнедеятельности клеток имеют ионы. Главными из них являются катионы натрия, калия, кальция, ионы водорода или протоны, а также анионы хлора, сульфата, фосфата, карбогидрата... Они распределены противоположным образом внутри клетки, в ее цитоплазме и вне клетки, для многоклеточных организмов.

В цитоплазме содержится много калия, но мало натрия, кальция, хлора. Напротив, во внеклеточной среде много кальция, натрия,

хлора. Внутри вакуолей эндоплазматической сети много ионов кальция, но мало ионов водорода, внутри дисков пластинчатого комплекса Гольджи много и ионов водорода и ионов кальция. Например, концентрация ионов кальция в цитоплазме в 10000 раз меньше, чем в просвете эндоплазматической сети и внеклеточной среде. Это обеспечивается работой особых белков, ионных насосов, которые потребляют АТФ и, используя ее химическую энергию, накачивают ионы через мембраны против химического градиента.

1.9. ЯДРО

Самой крупной (диаметром около 10 мкм) органеллой является ядро клетки, его можно легко видеть в световой микроскоп. Оно отделено от остальной клетки оболочкой, состоящей из внутренней и внешней ядерных мембран.

Наличие ядра (греч. *karion*; отсюда и название "эукариоты") и других органелл – наиболее важный отличительный признак эукариотических клеток. Самые упростившиеся во время эволюции эукариотические клетки микроспоридии содержат только ядро, эндоплазматическую сеть и рудимент пластинчатого комплекса Гольджи.

Область между двумя ядерными мембранами называется перинуклеарным пространством. Внешняя ядерная мембрана усыпана рибосомами и переходит в шероховатую эндоплазматическую сеть. Внутренняя ядерная мембрана выстлана специальными белками (ламинон и др.), которые служат для закрепления ядерных структур (ядерная пластинка).

В ядре расположена почти вся дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) клетки. Эта ДНК является носителем генетической информации и главным местом ее репликации и экспрессии. В интерфазе (фазы между делениями клетки) большая часть ДНК в ядре присутствует в виде гетерохроматина, т.е. плотно упакованной ДНК, ассоциированной с рибонуклеиновой кислотой (РНК) и белками. Менее плотно упакованная ДНК называется эухроматином; это место активной транскрипции ДНК в РНК. Ядро часто содержит ядрышко, а иногда и несколько ядрышек. Во время деления клеток структура ядра разрушается. Хроматин организуется в хромосомы, т. е. в высшей степени конденсированные формы молекул ДНК, видимые в оптический микроскоп.

Обмен макромолекул, таких, как белки и РНК, между ядром и цитоплазмой осуществляется через ядерные поры (диаметр примерно 7 нм), образованные белковым комплексом. Поры регулируют транспорт через ядерные мембраны. Пептиды и небольшие белки, например гистоны, способны легко проникать в ядро. Более крупные белки (свыше 40 килодальтон, то есть единиц, равных массе атомов водорода) могут пройти через ядерную мембрану, только если они несут специфическую сигнальную последовательность. Такая последовательность, ориентирующая белок на ядро, состоит из 4 основных аминокислот. В отличие от других сигнальных последовательностей, они не расщепляются при переносе белка в ядро.

Ядерная пора – сложная структура диаметром 80 нм. Она фильтрует белки и разрешает проход в нуклеоплазму только тем белкам, которые имеют в своей структуре особые сигналы входа в ядро. Остальные белки в ядро проникнуть не могут. Функциональный канал ядерной поры имеет диаметр 9 нм.

Внешняя мембрана ядра связана с мембранами эндоплазматической сети, представляющей собой замкнутую систему связанных друг с другом канальцами уплощенных мешочков, составляющую единое целое с перинуклеарным пространством внутри ядерной оболочки.

I.10. ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ (РЕТИКУЛУМ)

Внешняя мембрана ядра связана с мембранами эндоплазматической сети, представляющей собой замкнутую систему связанных друг с другом канальцами уплощенных мешочков, составляющую единое целое с перинуклеарным пространством (просветом) внутри ядерной оболочки. Эндоплазматическая сеть или по-научному, эндоплазматический ретикулум (ЭР) - протяженная замкнутая мембранная структура, построенная из сообщающихся трубочек и мешочков, которые называются цистернами. В области ядра эндоплазматическая сеть непосредственно переходит во внешнюю ядерную мембрану. Мембраны шероховатого эндоплазматического ретикулума (ШЭР) усеяны множеством рибосом, в то время как гладкая эндоплазматическая сеть или ретикулум (ГЭР) не имеет на себе связанных рибосом.

Шероховатая эндоплазматическая сеть - место активного биосинтеза белков. Именно здесь синтезируются белки, которые будут функционировать в составе мембран, лизосом или

секретироваться из клетки. Остальные белки синтезируются в цитоплазме на рибосомах, не связанных с мембранами эндоплазматической сети. Белки, синтезированные на шероховатой эндоплазматической сети, либо остаются внутри шероховатого ЭР в виде агрегата (осадка) растворимых или мембранных белков, либо транспортируются в аппарат Гольджи. Во время транспорта они претерпевают посттрансляционные модификации. Посттрансляционная модификация белков (см. ниже) имеет место в разных областях пластинчатого аппарата Гольджи.

ГЭР занимает в клетке сравнительно небольшой объем. Для ГЭР характерна замкнутая система разветвленных канальцев. Выраженный ГЭР имеется в клетках с активным обменом липидов, таких, как клетки печени. ГЭР принимает участие в синтезе липидов. Биосинтез осуществляется ферментами, закрепленными на мембранах ГЭР. Здесь локализован синтез фосфолипидов и отдельные стадии синтеза холестерина. В ГЭР специализированных клеток эндокринной системы протекают различные стадии синтеза стероидных гормонов. В ГЭР локализованы также процессы метаболической трансформации токсинов.

ГЭР выполняет функцию депо ионов Ca^{2+} , поддерживающего низкий уровень Ca^{2+} в цитоплазме. Эта функция более всего свойственна саркоплазматическому ретикулуму, специализированной форме ГЭР мышечных клеток. В мембранах ГЭР локализованы управляемые Ca^{2+} -каналы и энергозависимые Ca^{2+} -насосы, а высокая концентрация ионов Ca^{2+} в цистернах поддерживается при участии Ca^{2+} -связывающих белков.

Важнейшей функцией гранулярной эндоплазматической сети вне зависимости от специализации или тканевой принадлежности клеток, является функция образования, построения клеточных мембран, которая заключается в том, что элементы гранулярной эндоплазматической сети синтезируют все мембранные белки, синтезируют липидный компонент мембран, но, кроме того, именно в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме происходит сборка липопротеидных мембран.

I.11. СИНТЕЗ ЛИПИДОВ

"Зарождение" мембран, которые составляют органеллы секреторного пути, происходит только в эндоплазматической сети. В эндоплазматической сети происходит синтез и сборка липидов

самих мембран, включая фосфолипиды и холестерол. Ферменты, участвующие в синтезе липидов, встроены в мембрану эндоплазматической сети со стороны цитоплазмы. Таким образом, синтезированные липиды встраиваются в мембрану эндоплазматической сети в липидный слой со стороны цитоплазмы, но переносятся на внутреннюю сторону с помощью переносчиков фосфолипидов. Таким образом, площадь поверхности мембран растет, увеличивая поверхность вакуоли или цистерны эндоплазматической сети. Этот процесс идет одновременно с синтезом интегральных мембранных белков, так что липопротеидная мембрана, как таковая, строится и растет за счет двух процессов: синтеза и встраивания липидов, и синтеза и интеграции мембранных белков.

I.12. ПЛАСТИНЧАТЫЙ КОМПЛЕКС ИЛИ АППАРАТ ГОЛЬДЖИ (АГ)

Другая ограниченная мембранами органелла, также представляющая собой систему мембран, - комплекс Гольджи или аппарат Гольджи (АГ). Подобно эндоплазматической сети аппарат Гольджи (200) представляет собой сложную сеть ограниченных мембранами полостей, имеющих форму диска и являющихся местом созревания и сортировки белков. Имеются цис-, промежуточная и транс-Гольджи-области и транс-Гольджи-сеть.

АГ находится в центре событий внутриклеточного транспорта. Он взаимодействует с пред-Гольджи компартментами (отделами) секреторного пути, получая от них материал для модификации и синтеза и возвращая компоненты, вплоть до эндоплазматической сети. Аппарат Гольджи функционирует на пересечении нескольких путей: секреторных и ретроградных из эндосом в сторону эндоплазматической сети, осуществляя прием вновь синтезированных белков и липидов из эндоплазматической сети, их посттрансляционную модификацию, а затем - сортировку продуктов реакций согласно их назначениям. В дополнение к этому, Гольджи обеспечивает возвращение некоторые компоненты в эндоплазматический ретикулум. Таким образом, АГ функционирует как в качестве области, где происходит обработка синтезированных в эндоплазматической сети гликопротеинов и гликолипидов, так и в качестве фильтрующей системы, отделяя белки, предназначенные для включения в плазматическую мембрану, от таковых, возвращаемых в эндоплазматический ретикулум. Конечно, сортировка молекул - это сложный многоступенчатый процесс, и начинается он до комплекса Гольджи, так же, как на уровне

Гольджи не заканчивается. Но именно комплекс Гольджи контролирует эту клеточную функцию и именно для него она является специальной задачей.

Каким образом АГ регулирует сортировку белков и эндоцитоз, а также координирует эти функции с цитоскелетом для достижения пространственного и временного контроля секреторного транспорта? Самое интересное и, возможно, самое важное для понимания функций АГ в клетке, и жизни клетки вообще, появляется при попытке ответить на вопрос: как работает Гольджи? Самое интересное, что при ответе на вопрос «Что делает Гольджи?» требуется иметь в виду огромное количество добавочной информации – краткий ответ был бы не только неполным, но и не верным. Поскольку внутриклеточный транспорт, гликозилирование и сортировка молекул являются одной из главных, если не самой главной биологической функцией АГ, становится понятным также стратегическое положение АГ, клеточного центра и ядра, позволяющее работать со всеми зонами клетки и, в равной мере, получать всю необходимую информацию.

I.13. СТРОЕНИЕ АППАРАТА ГОЛЬДЖИ

Для исполнения указанных функций пластинчатого аппарата Гольджи (АГ) специальным образом, организован в пространстве (в виде уплощенных цистерн со встроенными трансмембранными гликоферментами). Чтобы понять, как работает АГ, следует более отчетливо представить его строение, хотя, как мы увидим далее, понятие «структура» для АГ кажется еще более условным, чем для других органелл. Традиционное описание АГ определяет его как мембранную органеллу, сформированную в виде «стопки» уплощенных цистерн с расширениями на концах и ассоциированных с этими цистернами везикул или вакуолей. Число цистерн в стопке и число самих стопок может существенно варьировать в зависимости от типа клеток и их секреторной активности. В соответствии со своими функциями АГ более развит в тех клетках, которые интенсивно секретируют протеины во внеклеточное пространство.

АГ имеет характерное положение в клетке - около ядра и вблизи центриолей. Вообще-то, АГ - это не одиночная стопка цистерн, а группа таких стопок и ассоциированных с ними многочисленных везикул, работающая как единая органелла. Описаны прямые тубулярные связи между цистернами соседних стопок, причем эти

связи не всегда гомотипические (то есть между соответствующими цистернами) - возможны сообщения между цистернами разных уровней. АГ близко прилежит к клеточному центру. Это положение АГ неслучайно. Строго говоря, АГ «интересуют» не сами центриоли, а ассоциированный с ними центр организации микротрубочек. В большинстве эукариотических клеток микротрубочки расходятся радиально от данного центра к периферии клетки, что позволяет использовать их в качестве своеобразных рельс для движения переносчиков и секреторных гранул от АГ или к нему.

В дифференцированных клетках животных организмов АГ выглядит как стопка многочисленных, плоских, плотно упакованных цистерн, окруженных круглыми профилями. Число цистерн в стопке АГ, количество круглых профилей, а также количество стопок значительно варьирует. По современным представлениям, основанным на трехмерной реконструкции органеллы, АГ образован перфорированными цистернами, соединенными друг с другом тубулами (если АГ активно транспортирует белки) или не соединенных друг с другом (если нет транспорта и АГ как бы отдыхает). АГ начинается на цис-стороне везикулярно-тубулярной сети, получившей название цис-сплетения. Похожая сеть имеется с противоположной стороны (транс-сплетение, переходящая в последнюю транс цистерну). Эти сети часто формируют в пространстве сложные конструкции с многими анастомозами между трубками.

Отдельная стопка этих мембран иногда называется диктиосомой. В диктиосоме плотно друг к другу (на расстоянии 20-25 нм) расположены друг на друге плоские мембранные мешки или цистерны в виде дисков с округленными краями, между которыми располагаются тонкие прослойки цитоплазмы. Каждая отдельная цистерна имеет диаметр около 1 мкм и переменную толщину; в центре ее мембраны могут быть сближены (25 нм), а на периферии иметь расширения, ампулы, ширина которых непостоянна. Количество таких мешков в стопке обычно не превышает 5-10. У некоторых одноклеточных их число дисков может достигать 20 штук. Кроме плотно расположенных плоских цистерн в зоне АГ наблюдается множество вакуолей. Мелкие вакуоли встречаются главным образом в периферических участках зоны АГ; иногда видно, как они отшнуровываются от ампулярных расширений на краях плоских цистерн. Принято различать в зоне диктиосомы проксимальный или формирующийся, цис-участок, и дистальный или

зрелый, транс-участок. Между ними располагается средний или промежуточный участок АГ.

У млекопитающих пластинчатый комплекс представляет собой набор 3-8 (иногда, в специализированных клетках, и больше) уплощенных мембранных цистерн (ширина просвета 15-20 нм) с расширенными краями. Между цистернами располагается белковый матрикс толщиной 20 нм. В непосредственной близости от цистерн обнаруживаются округлые профили сферических липидных капелек, микровезикул, средний диаметр которых составляет 52 нм. Часть из них находится в стадии отпочковывания от цистерн. Эти микровезикулярные почки обладают белковым покрытием двух других морфологически отличных типов. Каждый набор цистерн характеризуется полярностью, имея цис-полюс, прилежащий к эндоплазматическому ретикулуму, и транс-полюс, обращенный к конденсированным вакуолям и лизосомам.

Трехмерная реконструкция аппарата Гольджи показала, что мембранные трубочки (тубулы) диаметром 40-90 нм наряду с цистернами и микровезикулами являются третьим важнейшим компонентом комплекса. На обоих полюсах стопок они образуют ветвящиеся сплетения, которые обозначаются как цис- и транс-сплетения Гольджи (ЦСГ и ТСГ соответственно). Цис-сплетение непосредственно связано с так называемым цис-элементом, представляющим из себя первую (с цис-полюса) резко перфорированную цистерну. С другой стороны, ТСГ непосредственно продолжается в транс-цистерну и часто выглядит как результат ее отщепления от стопки цистерн. Соответствующие по уровню цистерны 2 или 3 соседних стопок соединены уплощенными тубулярными сетями, что приводит к формированию в трехмерном пространстве сложно организованной, часто извитой ленты (поперечные срезы которой имеют вид стопки цистерн), представляющей собой чередование стопок и тубулярных областей.

В дифференцированных клетках животных организмов АГ выглядит как стопка многочисленных, плоских, плотно упакованных цистерн, окруженных круглыми профилями. Число цистерн в стопке АГ, количество круглых профилей, а также количество стопок значительно варьирует. По современным представлениям, основанным на трехмерной реконструкции органеллы, АГ образован перфорированными цистернами, соединенными друг с другом тубулами (если АГ активно транспортирует белки) или не

соединенных друг с другом (если нет транспорта и АГ как бы отдыхает).

АГ начинается на цис-стороне везикулярно-тубулярной сетью, получившей название цис-сплетения. Похожая сеть имеется с противоположной стороны. Это транс-сплетение, переходящее в последнюю самую транс цистерну. Эти сети часто формируют в пространстве сложные конструкции с многими анастомозами между тубулами. В средней части диктиосомы периферия каждой цистерны-диска также сопровождается массой мелких вакуолей около 50 нм в диаметре.

В дистальном или транс-участке диктиосом к последней мембранной плоской цистерне примыкает участок, состоящий из трубчатых элементов и массой мелких вакуолей, часто имеющих фибриллярную опушенность по поверхности со стороны цитоплазмы, а также опушенные или окаймленные мембранные почки. Это - так называемая транс-Гольджи-сеть аппарата Гольджи, где происходит разделение и сортировка секретлируемых продуктов. Еще дистальнее располагается группа более крупных вакуолей - это уже продукт слияния мелких вакуолей и образования секреторных вакуолей.

Последняя цистерна в транспортирующем АГ собственно цистерной АГ не является. Она относится к мембранному сплетению на транс-Гольджи стороне. Для обозначения последнего части аппарата Гольджи в литературе утвердился термин «трансгольджевая сеть».

Плоские диски собраны в стопки и если комплекс функционирует, то стопки из 3-6 дисков с двух сторон покрыты перфорированными дисками, в которых имеются отверстия. При этом просвет перфорированных дисков не сообщается с цитоплазмой.

Пластинчатый аппарат Гольджи имеет разное строение в зависимости от своего функционального состояния. Если он не транспортирует белки, то он состоит из стопки дисков, а которых перфорации через все пространство диска (то так, что просвет диска не сообщается с цитоплазмой) располагаются по краям. К одной из сторон стопки (так называемой транс-стороне, то есть более дистальной стороне; там, где расположен выход из АГ) приклеена уплощенная вакуоль эндоплазматической сети. Вокруг дисков имеется множество изолированных или на коротком фибриллярном поводке сфер диаметром около 60 нм.

Если же АГ активно транспортирует, то к обеим сторонам (к цис-стороне, там, где вход в АГ и к транс-стороне, там, где выход из АГ) приклеены особые диски, диски, у которых имеется множество каналов через обе мембраны диска. К перфорированному диску на транс стороне приклеена уплощенная вакуоль эндоплазматической сети. Количество сфер диаметром 60 нм резко снижено, одновременно между дисками появляются и исчезают цилиндрические соединения, связывающие просветы соединенных дисков.

Итак, АГ имеет чрезвычайно сложное строение, которое к тому же зависит от его функциональной активности.

I.14. ЭНДОСОМЫ

Трансгольджевая сеть – зона формирования секреторных гранул, экзоцитозных и транспортных переносчиков. Мы уже подчеркивали динамичный характер данной трубчатой сети. От нее постоянно образуются переносчики, которые транспортируются в различные зоны клетки. Помимо, так называемой, индуцируемой или регулируемой секреции, которая характерно для секреторного эпителия, все клетки способны к секреции конститутивной – постоянному экзоцитозу содержимого и мембранных фрагментов.

Эндосомы - пузыреобразные органеллы, участвующие в процессе обмена веществ между клеткой и ее окружением. Вероятно, наиболее важными в клеточном метаболизме являются митохондрии, представляющие собой органеллы, по размерам приближающиеся к бактериям. Лизосомы и пероксисомы - маленькие глобулярные органеллы, предназначенные для выполнения специфических функций. В клетке имеется белковая нитевидная структура, напоминающая строительные леса (так называемый цитоскелет).

I.15. ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА

Довольно большое число клеток животных контактируют либо с внешней средой, либо со средой отдельных жидкостей, циркулирующих по четко выраженным щелям или сосудам в организме. В таком случае клетка образует специализированный участок, который обращен во внешнюю среду или контактирует с внутриклеточной полостью. Поэтому очень много клеток в тканях

поляризованы, а их плазматическая мембрана состоит из двух (а иногда и большего числа) различных частей. Например, типичная эпителиальная клетка имеет две непрерывных, но различных по составу части клеточной мембраны: апикальная часть обращена в полость органа или во внешнюю среду и часто несет специальные приспособления, такие, как реснички или щеточная каемка микроворсинок; базолатеральная часть покрывает всю остальную клетку.

Эти две части разделены непрерывным кольцом плотных контактов, которые не позволяют белкам (и липидам внешней, смотрящей во внеклеточную среду половины липидного бислоя) диффундировать из одной части мембраны в другую. Вот почему, хотя обе части мембраны и видны в электронный микроскоп как единое целое, они надежно изолированы друг от друга плотными контактами и содержат разные наборы белков. Липидный состав этих двух бислоев тоже различен, в частности, гликолипиды встречаются только в апикальной части мембраны. Также различен и набор белков, секретируемых с апикальной и базолатеральной поверхности эпителиальной клетки. Белки – рецепторы постоянно удаляются с плазматической мембраны.

I.16. МИТОХОНДРИИ

Для поддержания работы клетки нужна энергия. Она вырабатывается из поступающих в клетку органических веществ в энергетических станциях клетки, митохондриях. Растения же обладают способностью вырабатывать органические вещества из солнечного света и углекислого газа и воды.

Митохондрии имеют вид мешков, в которые засунуты другие мешки большие по размеру и поэтому образующие складки, выступающие внутрь второго мешка. Чтобы лучше себе представить, как организована митохондрия, я рекомендую следующую аналогию. Если выпустить воздух из мячика и смять его, а затем засунуть в внутрь другого мячика, но меньшего по объему, и надуть внутренний мячик изнутри, то получится модель митохондрии, где складки внутреннего мячика будут моделировать кристы (77).

I.17. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Общий план строения растительной клетки одинаков с таковым у животных. Она окружена плазматической мембраной, образованной

двойным слоем липидов. В клетке имеется ядро. В растениях есть клетки без ядра. Содержатся митохондрии, эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс Гольджи и эндосомы. В некоторых активно секретирующих растительных клетках число пузырьков, участвующих в экзоцитозе, достаточно, чтобы за 20 минут удвоить площадь плазматической мембраны.

Ядро, эндоплазматическая сеть и митохондрии в клетках растений имеют практически такую же структуру, как и в животных клетках. На плазматической мембране клеток растений имеются мембранные сферические инвагинации–почки, покрытые со стороны цитоплазмы клатриновым белковым комплексом. Однако эндоцитоз в растительных клетках развит слабо, по крайней мере, тот, который основан на использовании клатринового мембранного покрытия, располагающегося на внутренней поверхности плазматической мембраны. В клетках корней идет синтез, а затем секреция слизи, которая облегчает скольжение и движение корня в земле.

Клетки растений отличаются следующими основными признаками. В клетках растений имеются пластиды, включая хлоропласты (места фотосинтеза). Протопластиды дают начало хлоропластам. Их строение можно представить следующим образом. Внутри уплощенного большого двойного макаронного мешка имеется система мелких макаронин. Она организована так, что макаронины иногда уплощаются и образуют диск. Диски, образованные на разных макаронинах сложены в стопки. Таким образом, внутренняя система макарон – это стопки дисков связанные с другими дисками и с внутренней макарониной макаронными трубочками. Немного похоже на митохондрии, но здесь кристы образуют стопки дисков. Помимо этого, имеются аналоги лизосом – вакуоли, выполняющие также структурные функции и являющиеся хранилищами синтезированных продуктов и воды.

Вторым отличием является прочная клеточная стенка, прилегающая к липидной (образованной из двойного слоя липидов) плазматической мембране и построенная из целлюлозы и других полисахаридов. Клеточная стенка сформирована фибриллами целлюлозы и заключена как бы в клей, который состоит из лигнина. Молекула лигнина состоит из продуктов полимеризации ароматических спиртов; основной мономер — кониферилловый спирт. В клеточной стенке растений есть белки, в частности, гликопротеиды, что означает, что идет экзоцитоз (127).

Целлюлоза синтезируется вне клетки на поверхности плазматической мембраны из глюкозы с помощью фермента, привязанного к той же плазматической мембране. Молекулы этих ферментов транспортируются на плазматическую мембрану из аппарата Гольджи. Глюкоза транспортируется через плазматическую мембрану и на ней с наружной стороны от этой мембраны с помощью прикрепленного к плазматической мембране фермента образуется целлюлоза. Целлюлоза состоит из остатков глюкозы. Гемичеселлюлоза из остатков также ксилозы и галактозы. У растений новая стенка, разделяющая две делящиеся клетки, не полностью сплошная, в ней из-за трубочек эндоплазматической сети, которые соединяют две клетки, формируются плазмодесмы (см. раздел 9.1).

У водорослей клеточная стенка покрыта дискретными чешуйками целлюлозы, образованными спиральным полимером и имеющим диаметр около одного микрометра.

Клетки растений похожи на кирпичики, складывающие стены зданий. При этом клетки растений растут в основном длину, так как рост в ширину ограничивают кольца из целлюлозы, как в квадратной или шестиугольной бочке с вином. В воде растительная клетка, окруженная жесткой клеточной стенкой, стабильна. Если стенку убрать, то клетку разорвут осмотические силы.

В отличие от животных у растений после мейоза его продукты делятся путем митоза и образуют многоклеточные гаметофиты: эмбриональный мешок и пыльцу. Эмбриональный мешок (женский организм) содержит яйцевые клетки, которые обладают гаплоидным набором хромосом. Они оплодотворяются ядром мужских клеток спермы пыльцы. Слияние дает диплоидные клетки нового растения. Интересно, что ещё одно ядро спермы оплодотворяет также центральные клетки, которые имеют диплоидный набор хромосом. Эти клетки становятся триплоидными и из них развиваются экстра-эмбриональные ткани, помогающие развитию зародыша во время эмбриогенеза (166).

У растений нет барьера Вейсмана, отделяющего соматические клетки от зародышевой линии клеток. Приобретенные соматические модификации растений, связанные с изменениями генов, могут в принципе передаваться потомству. У растений симбиоз с бактериями имеет свои особенности. Бактерии там размножаются во внеклеточных пространствах, попадая туда с газом или через

водные поры или проникая туда через раны. Черви–нематоды протыкают ткань растения и внедряются туда. Грибы могут проникать в поверхностные клетки растений и внедрять свои отростки–гифы в клетки или между клетками. Симбиотические грибы могут изгибать плазматическую мембрану клеток растений внутрь цитоплазмы. Они могут потом жить в образованных вакуолях. В отличие от животных у растений нет подвижных иммунных клеток. Это связано с тем, что клетки растений не могут активно передвигаться. Растения имеют своеобразную иммунную систему, которая состоит из двух частей: 1) первая распознает и реагирует на молекулы, которые являются общими для многих бактерий, живущих на растениях, 2) вторая реагирует на повреждающие факторы, выделяемые бактериями. Пока точно не известно, как растения добиваются прекращения роста патогенных микроорганизмов (179).

I.18. ПЛАЗМОДЕСМЫ

Как я уже писал в своей книге "Дело генетиков", в учебнике российском для лесотехнических специальностей вузов (17) хотя межклеточные мостики на схеме растительной клетки изображены, но они в тексте не упомянуты. Нет в этом учебнике ни слова о заслугах Лысенко в агробиологии, хотя в западных учебниках об этом есть упоминание (хуже всего быть пророком в своем отечестве – С.М.).

В учебнике молекулярной биологии клетки Альбертса с соавторами (127) сказано, что растительные клетки соединены специальными цитоплазматическими мостиками диаметром 20–40 нанометров или плазмодесмами. Каждая из них, как правило, содержит десмотрубочку, соединяющее эндоплазматические сети (как я уже писал, это особые органеллы клетки, где происходит синтез белков) соседних клеток. Вирусы и информационная мРНК могут передвигаться через плазмодесмы. Зачем там находится мембранная трубочка эндоплазматического ретикулума, не ясно. Мостики, видимо, рвутся при высыхании, и клетки отделяются.

В русском переводе учебника Альбертса (127) описание плазмодесм очень ограничено. Там не сказано ни о функции плазмодесм, ни о том, что за часть эндоплазматического ретикулума образует трубочку, проходящую внутри плазмодесмы, не указаны белки, ответственные за формирование плазмодесм, а ведь без этого нельзя понять, могут ли формироваться

плазмодесмы между разными уже разделившимися растительными клетками. А если возможно, то каков механизм. Самое интересное, что сейчас наука точно не знает функционального предназначения плазмодесм. Видимо, плазмодесмы нужны для прокачки жидкости между клетками растений. Кроме того результаты вегетативной гибридизации доказывают, что клетки, размножающиеся в месте подсадки привоя к подвою способны образовывать между собой плазмодесмы.

Если о растительном синцитии и транспортировке информационной РНК ещё кто-то из генетиков знает, то вот о том, что после прививки (вегетативной гибридизации) клеточные системы подвоя и привоя, скорее всего, становятся едиными, знают единицы. По крайней мере, об этом ничего не написано в российских и западных учебниках. Не нашел я там и описания транспорта информационной ДНК по плазмодесмам, что лишь совсем недавно установлено учеными.

1.19. ОДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНИЗМЫ

Теперь несколько слов об одноклеточных организмах. К одноклеточным относятся эукариоты и прокариоты. У одноклеточных эукариотических, то есть содержащих ядро, организмов нет деления "соматические" и "половые" клетки. Их единственная клетка является одновременно и половой, и соматической, и любые произошедшие в ней изменения генов, естественно, передаются потомкам.

В целом общий план строения одноклеточных эукариотов сходен либо с клетками животных, либо с клетками растений. Поскольку в мире существует огромное число видов одноклеточных организмов, то даже перечисление особенностей

Гены у одноклеточных организмов изменяются довольно часто. И это не только мутации. У них очень широко распространен горизонтальный обмен генетическим материалом. У одноклеточных организмов единственная клетка одновременно оказывается и половой, и соматической, так что любые произошедшие с ней изменения немедленно передаются потомкам. А гены у одноклеточных организмов меняются довольно часто. И не только из-за мутаций. У них очень широко распространен так называемый горизонтальный обмен генетическим материалом.

I.20. ПРОКАРИОТЫ

Бактерии гораздо мельче клеток многоклеточных растений и животных. Толщина их обычно составляет 0,5–2,0 мкм, а длина – 1,0–8,0 мкм. Бактерии имеют плазматическую мембрану и достаточно бесструктурную цитоплазму, где располагаются белки, РНК и ДНК, которые хромосом не образуют. В плазматической мембране встроены специальные белки, которые качают через эту мембрану другие белки наружу, ферменты для изменения внеклеточной среды и ионы наружу и внутрь и низкомолекулярные высокоэнергетические молекулы, которые прокариоты используют для питания. Бактерии часто имеют добавочную клеточную стенку, для увеличения прочности конструкции. Бактерии делятся путем образование перемычек между дочерними клетками. Делению бактерии предшествует удвоение кольцевой двойной ДНК.

ПРИЛОЖЕНИЕ II, МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ПРОЦЕССОВ НАСЛЕДОВАНИЯ

II.1. ХРОМОСОМЫ

Как же записана и перерабатывается информация, записанная в геноме? Давайте проследим путь, который проходит наследственная информация от последовательности нуклеотидов до проявления признака.

В ядре расположен генетический материал. Он в большинстве организмов представлен несколькими гигантскими молекулами-гетерополимерами (то есть единички этого полимера разные) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Изначально, во времена господства формальной генетики, хромосомами (цветные тела) назывались хорошо окрашиваемые включения в ядре эукариотической клетки, которые становятся легко заметными в определённых фазах клеточного цикла (во время митоза или мейоза). В хромосомах сосредоточена большая часть наследственной информации.

Хромосомы представляют собой высокую степень конденсации хроматина, постоянно присутствующего в клеточном ядре. Исходно термин был предложен для обозначения структур, выявляемых в эукариотических клетках, но в последние десятилетия все чаще говорят о бактериальных хромосомах. В настоящее время под

хромосомой понимается двойная цепочка ДНК, состоящая из дезоксирибонуклеотидов и содержащая некое очень большое количество генов, каждый из которых кодирует белок (это неверно, но я намеренно упрощаю картину).

Это определение существенно отличается от того понятия хромосома, которое использовалось в годы борьбы Лысенко с формальными генетиками. В те годы считалось, что хромосом у бактерий нет, поскольку молекулы ДНК в бактериях не были видны в световой микроскоп. Поэтому формальные генетики были склонны считать, что генов у бактерий нет. Если же принять настоящее определение хромосомы, то окажется, что у бактерий хромосомы есть.

Число хромосом различно у разных организмов. Общая длина 46 хромосом человека 190 см. Каждая хромосома в интерфазном ядре занимает определенное место в ядре. Хромосомы не перевиваются, не перепутываются. Это позволяет им быстро подвергаться спиралевидной трансформации. Хромосомы прикреплены к внутренней стороне ядерной оболочки. Опыт построения хромосомных карт, казалось, твердо указывал, что положение генов на карте устойчиво наследуется. После открытия мобильных элементов генетический материал генома условно разделили на устойчивый и на подвижный (92).

Гигантская двойная спираль ДНК может быть замкнутой в кольцо, как у бактерий или прокариот или линейной, как у эукариот. Линейные молекулы ДНК могут быть скручены особым образом, формируя хромосомы. В интерфазе хроматин не конденсирован, но и в это время его нити представляют собой комплекс из ДНК и белков. ДНК скручена в хромосомы с помощью особых белков, которые проходят в ядро через ядерные поры благодаря наличию специальных сигналов, то есть коротких отрезков в цепи аминокислот, которые как ключ открывают для белка ворота ядерной поры.

Основную роль в процессе спирализации ДНК играют гистоны. Гистоны – основные белки, то есть в них преобладают аминокислоты со щелочными боковыми веточками. Гистоны участвуют в формировании нуклеосомной структуры хроматина. Каждый из 5 видов гистонов (H1, H2а, H2б, H3 и H4) кодируется соответствующим геном. В гистоновых (гистонных) белках отсутствуют интроны, то есть последовательности, которые не

участвуют в кодировании цепи аминокислот и вырезаются из зрелой мРНК (см. ниже). Макромолекула ДНК обвивает октомеры (структуры, состоящую из восьми белковых глобул) гистоновых белков, образуя структуры, названные нуклеосомами. Похожие на гантельки нуклеосомы образуются в основном гистонами. ДНК делает вокруг гантельки два оборота. В целом вся конструкция несколько напоминает бусы. Последовательность из таких нуклеосом, соединённых белком H1, называется нуклеосомной нитью, диаметром около 10 нм. У человека имеется 35 кластеров (скоплений) генов, кодирующих всю группу гистонов. Это резко ускоряет скорость синтеза гистонов в синтетической фазе клеточного цикла.

Центральные регионы каждой хромосомы называются центромерами. Они содержат большое количество повторяющихся последовательностей ДНК. Центромеры имеют длину миллионы (возможно десятки миллионов) пар нуклеотидов. На ДНК, расположенной в центромерном районе хромосомы, не синтезируются РНК.

II.2. ТЕЛОМЕРЫ

На концах линейных хромосом находятся специализированные структуры ДНК, называемые теломерами, которые характеризуются тем, что они не спирализуются на гистоновых белках и не могут соединяться с другими хромосомами в процессе обычного клеточного деления или полового деления. У большинства эукариотических организмов теломеры или концевые участки двойной цепи ДНК не кодируют белки или РНК, а состоят из коротких повторяющихся последовательностей нуклеотидов, не содержащих наследственной информации как таковой. Например, у всех позвоночных они состоят из шести нуклеотидов: ТТАГГГ, у насекомых – ТТАГГ, у большей части растений – ТТТАГГГ. Концы нитей ДНК в области теломеров не просто заканчиваются на каком-то нуклеотиде, а они сначала разделены, а потом склеены в противоположном направлении, образуя петли.

ДНК-полимераза, фермент, который синтезирует копию ДНК, не может доходить до самого конца двойной цепи ДНК и поэтому часть молекулы ДНК не копируется (реплицируется), что ведет к тому, что при каждом копировании и последующем делении клеток, ДНК укорачивается.

Существует специальный фермент — теломераза, который синтезирует теломерные повторяющиеся последовательности при помощи встроенной в него молекулы мРНК и удлиняет теломеры. Эта молекула РНК выполняет роль матрицы, на которой копируются повторяющиеся последовательности так же, как это делает ретровирус (см. ниже). В большинстве созревших (дифференцированных) клеток теломераза заблокирована, однако она функционирует в стволовых и половых клетках. Впервые о наличии теломеразы стало известно по эффекту Хайфлика – прекращение деления клеток после 60– 80 делений из-за исчерпания длины теломера.

II.3. ПРОЦЕСС РЕПЛИКАЦИИ

А теперь я чуть подробнее остановлюсь на особенностях процесса переработки информации. В ядре происходит два процесса: синтез цепей ДНК и РНК. Первый процесс называется репликация, так как цепь ДНК образуется исходя из одной цепей скрученного двойного полимера ДНК.

Молекулы ДНК (как и РНК) способны к самокопированию, правда, для этого нужны катализаторы - белки или рибозимы, образованные молекулами РНК. Наследственная информация, хранящаяся в ДНК в виде последовательности нуклеотидов, может "переписываться" на РНК (так создаются информационные РНК) и обратно. В двойной цепи ДНК нити не равнозначны. На условно названной первой нити, образуются РНК, а вторая служит, для того, чтобы восстанавливать повреждения, появляющиеся на первой нити.

Точность копирования обеспечивается в значительной мере автоматически, благодаря особому свойству нуклеотидов: против каждого нуклеотида исходной молекулы (матрицы) в синтезируемой копии (реплике) может встать только один строго определенный нуклеотид из четырех возможных (например, напротив гуанина - только цитозин). Когда на этой реплике синтезируется новая реплика, она окажется точной копией исходной молекулы (66/65).

Последовательность нуклеотидов ДНК может использоваться двояким способом. Первый способ – она копируется в процессе репликации. На основе двух нитей ДНК создается ещё одна пара нитей, абсолютно одинаковая с первой. Второй способ – создание на основе главной нити ДНК комплементарной ей нити РНК. Этот процесс называется транскрипцией. Наличие двух комплементарных

цепей ДНК обеспечивает дублирование информации и позволяет реализовать два процесса. 1. Восстановление утраченной информации - если одна спираль будет повреждена, то на основе другой, как на матрице, можно будет восстановить первую. 2. На основе одной из спиралей синтезируется комплементарная молекула РНК, которая имеет только одну цепь и затем перемещается из ядра в цитоплазму клетки, где на ее основе синтезируется уже другой гетерополимер, полипептид или белок.

Тем самым последовательность нуклеотидов оказывается стабильной и информация не меняется при делении. Поэтому каждая дочерняя клетка может синтезировать тот же самый набор белков, что и материнская.

Гены записаны так, что перед каждым геном имеется определенная последовательность нуклеотидов, которая может склеиваться с определенными ядерными белками (это не все клеточные белки, а только такие белки, которые несут в своей структуре определенный сигнал, которые распознаются стражей, специальными белками, стоящими у ядерных пор).

Когда клетка прошла все множественные контрольные проверки, которые разработаны в природе то активируется работа особых белковых комплексов (то есть агрегатов нескольких белков) расплетать и синтезировать комплементарную цепь ДНК и они начинают работу по репликации ДНК. При этом белковый комплекс захватывает нужный нуклеотид и приклеивает его к растущей цепи ДНК, то же самое происходит и на другой цепи ДНК. На ней тоже образуется комплементарная цепь ДНК. Один белковый комплекс дает нить ДНК, комплементарную первой нити, а второй синтезирует нить ДНК, комплементарную второй, Тем самым формируются две полностью одинаковые нити ДНК, которые тут же образуют двойную спираль.

Приклеивание подобного регуляторного белка ведет к тому, что белковые комплексы, умеющие локально расплетать, приклеиваются к старт-кодону и начинают синтезировать цепь незрелой мРНК, которая комплементарна ДНК.

Репликация осуществляется сложными ферментными комплексами, состоящими из 15–20 различных белков. У эукариот имеется 5 видов ДНК-полимераз. Они последовательно включают дезоксирибонуклеотиды в строящуюся цепь ДНК, комплементарно

родительской цепи. При полимеризации используются дезоксинуклеозидтрифосфаты, а не дезоксинуклеозидмонофосфаты, входящие в состав ДНК, то есть, гидролиз АТФ дает энергию для полимеризации.

Геликаза – фермент, подготавливающий родительскую ДНК к репликации. Он расплетает двойную спираль ДНК на одноцепотчатые участки. Расплетение спирали на одном участке создает суперспирализацию перед этим участком, что часто вызывает блокирование дальнейшего расширения двойной спирали. Эта проблема решается с помощью фермента топомеразы, который разрывает одну из цепей ДНК, что предупреждает образование супервитков.

У многоклеточных организмов большинство клеток организма содержит полный набор генов, но обычно из этого набора используется крайне незначительный объем информации. Постоянно информация считывается только с тех генов, которые кодируют структурные белки и ферменты промежуточного метаболизма. Кроме этих постоянно необходимых генов имеется много других генов, активных только в определенных типах клеток, при определенных метаболических условиях или во время дифференцировки. Синтез белка активируется по мере надобности и регуляция данного процесса чрезвычайно сложна.

II.4. МИТОЗ И МЕЙОЗ

У организмов, размножающихся половым путем, имеется два набора хромосом, а значит и генов. Организмы могут содержать не два набора генов и хромосом, а несколько. Такие организмы называются поли(или много)плоидными. При делении клетки (этот процесс называется митозом) хромосомы деспирализуются и на базе каждой полимерной молекулы ДНК синтезируется ее копия. Тем самым в клетке перед делением число хромосом удваивается. Они при делении расходятся в две клетки и из каждой пары хромосом одна идет в одну дочернюю клетку, а другая в другую дочернюю клетку.

Я не буду здесь в деталях описывать, как происходит митоз - это очень сложно и долго. Я сделаю лишь очень краткий набросок. Митоз – это деление тетраплоидной (по содержанию ДНК) клетки на две диплоидные. Митоз реализуется и контролируется через фосфорилирование белков. Во время митоза хромосомы

спирализуются и конденсируются. Синтез РНК на ДНК полностью прекращается. Исчезают ядрышки. Ядерная оболочка рвется жесткими хромосомами. Ее жесткость резко снижается после отщепления от ее внутренней мембраны специальных каркасных белков типа ламина. Во время метафазы наблюдается наибольший уровень фосфорилирования. Связи между соединениями сестринскими частями хромосом рвутся. Образуется веретено деления из микротрубочек. Из-за выталкивания микротрубочками с полюсов хромосомы образуют как бы диск в центре клеток (экваториальная пластинка). Затем начинается анафаза. Из-за разрушения спаек между хромосомами они начинают подтягиваться микротрубочками к полюсам. Хромосомы расходятся. На полюсах образуются идентичные наборы хромосом, или 2 дочерние звезды. Все молекулярные механизмы митоза почти полностью расшифрованы.

После расхождения 2 наборов хромосом резко активизируется активность белков, отщепляющих от белков фосфорные остатки, а активность ферментов-киназ, которые эти остатки пришивают к белкам и активность которых была очень высокой во время митоза, снижается. Клетки можно стимулировать к митозу путём активации киназ, которые присоединят остаток фосфата к одной из аминокислот полипептидной цепи.

Это ведет к серии событий, в частности происходит раскручивание хромосом. Ядерная оболочка приобретает жесткость за счет прикрепления к ней каркасных белков, в частности ламина, куски ее начинают сливаться и из ее фрагментов образуется полноценная ядерная оболочка. Появление ядерной оболочки способствует деспирализации хромосом. Затем посередине делящейся клетки возникает перетяжка или (в растениях и дрожжах) формируется двойная плазматическая мембрана без перетяжки и затем клетки разделяются.

У животных клеток перетяжка между делящимися клетками образуется за счет активности элементов цитоскелета, но и здесь нужны мембранные вакуоли, которые доставляются к перетяжке из ближайшего пластинчатого комплекса Гольджи. Деление происходит слегка асимметричное, так как плазматическая мембрана формируется на одной из сторон цитоскелетного тяжа, расположенного в центре клетки, и этот тяж отходит в одну или другую из двух новых клеток.

У растений, грибов и дрожжей, у которых нет активного передвижения клеток, вместо перетяжки образуется поперечная клеточная мембрана, Она строится из мембранных мешочков, доставляемых из пластинчатых комплексов Гольджи и из эндосом.

У организмов, использующих половое размножение, имеются специальные половые клетки, которые подвергаются особому типу деления. Перед клеточным делением на базе одного набора синтезируется ещё одна пара наборов. После того, как половые клетки приготовят для дочерних клеток по два набора хромосом, происходит не одно, а два последовательных деления. Во время обычного, не полового деления клетки каждые два набора расходятся в дочерние клетки, которые тем самым получают два набора хромосом каждая. Во время полового деления, на этом половая клетка не останавливается и этот двойной набор делится ещё раз и таким образом половая клетка содержит только один набор хромосом и, следовательно, только один вариант гена. Это приводит к тому, что число хромосом в зрелых половых клетках уменьшается в два раза по сравнению с соматическими клетками. Они содержат не диплоидный, а гаплоидный набор хромосом. Поэтому половая клетка должна слиться с половой клеткой от организма противоположного пола и восстановить свой двойной набор генов. Следовательно, новый организм получает один ген из каждой пары от матери и другой от отца. Данный процесс носит название редукционного деления или мейоза.

Итак, половые клетки человека (яйцеклетки и сперматозоиды) обладают половинным набором хромосом (то есть их 23). 22 из них совпадают у мужчин и женщин. Отличается только последняя пара. У женщин это хромосомы XX, а у мужчин XY. После слияния половых клеток, происходящих от мужского и женского организма диплоидный набор восстанавливается. Далее идет довольно длительная стадия эмбрионального (в утробе матери) и постнатального (развитие от момента рождения до созревания) развития до тех пор, пока не получится взрослый организм. Половые и стволовые клетки имеют «минимальный» фенотип: минимум рецепторов и программ для взаимодействия с микроокружением.

Половое размножение - весьма «дорогое удовольствие» с точки зрения естественного отбора. При бесполом размножении вы передаете каждому потомку все свои гены, а при половом - только половину. За половое размножение приходится платить двукратным

снижением эффективности передачи генов потомству. Поэтому животные стараются оберегать свои половые клетки от чужого генетического материала, в том числе вирусного.

Как регулируется образование организма? За счет синтеза и транспорта на плазматическую мембрану специальных белков рецепторов и их раздражителей или лигандов. Этот процесс очень сложен. Механизмы работы и активации рецепторы и вообще биология развития всего процесса очень сложны. Все начинается с асимметрии зиготы. Имеются данные о том, что молекулы мРНК двигаются к одному полюсу яйцеклетки по микротрубочкам (229).

В свое время я слушал доклад о результатах работ, выполненных в Европейской молекулярно-биологической лаборатории и в университете города Данди. Там было показано, что короткие полипептиды-лиганды (это белки, содержащие сигналы для белков, которые их детектируют, то есть белков-рецепторов), после секреции во внеклеточное пространство не просто диффундируют по внеклеточному пространству, а активно захватываются и транспортируются клетками через свою цитоплазму.

II.5. РНК

В переносе информации, записанной в последовательностях нуклеотидов ДНК, на место синтеза белков в рибосомах принимает участие РНК. РНК – полимер, состоящий из множества похожих химических "кирпичиков" – рибонуклеотидов, соединенных фосфодиэфирной связью и образующих полимеры. В свою очередь, каждый из нуклеозид-фосфатных звеньев собран из трех частей. Первая из них - фосфорная кислота (фосфат) - неорганическое вещество, которого довольно много в земной коре и океанах. Вторая – азотистое основание. В состав РНК входит четыре азотистых основания: аденин, урацил, гуанин и цитозин; соответственно, существует четыре вида рибонуклеотидов. В РНК можно также встретить множество необычных и модифицированных азотистых оснований.

Как видим, молекулы РНК, как и ДНК, формируются из тех же кирпичиков - нуклеотидов. Но кирпичики чуть другие. Чтобы из РНК-кирпичика (рибонуклеотида) сделать ДНК-кирпичик (дезоксирибонуклеотид) достаточно одной простой химической реакции по отщеплению атома кислорода. Но это маленькое

химическое изменение приводит к тому, что двойная цепь ДНК становится более устойчивой, чем двойная цепь РНК. Кроме того, в РНК вместо тимина в качестве кирпичика используется урацил, которые тоже могут превращаться друг в друга.

Последовательность нуклеотидов на ДНК позволяет «кодировать» транскрипции, информацию о различных типах РНК и использовать информацию для их синтеза. ДНК-кодены идентичны таковым в мРНК, за исключением того, что в мРНК вместо урацила (У), характерного для ДНК, стоит тимин (Т). Мономеры ДНК и РНК очень похожи, и мономер ДНК может соединиться водородными связями с мономером РНК по принципам комплементации (т.е. А-У, Т-А, Ц-Г, Г-Ц).

Почти все РНК клетки (кроме митохондриальных и пластидных) синтезируются в ядре. В этом процессе, называемом транскрипцией, используется хранящаяся в ДНК информация. В ядре локализован процесс удвоения ДНК или репликация - катализируемый ферментами. Нуклеотидные блоки, необходимые для репликации и транскрипции в ядре, должны поступать из цитоплазмы. Их включение в ДНК или РНК приводит к образованию первичных продуктов, которые последовательно модифицируются путем расщепления, удаления частей молекулы и включения дополнительных нуклеотидов (созревание РНК).

Опираясь на это свойство, считывающая машинка, которая читает очередное слово, берет рибонуклеотид и проверяет его на комплементарность с записанной на ДНК буквой. Если водородные связи образовались, значит, буква верная и ее присоединяют к синтезирующейся цепочке. Если рибонуклеотид не комплементарен, связей не образуется, буква неверна, он выбрасывается и берется новый. И так пока не найдется нужная буква, которая будет встроена в цепочку. Так шаг за шагом, буква за буквой, строится цепочка РНК, которая полностью комплементарна отрезку ДНК, с которого она считывалась. Читающая машинка, которая называется РНК полимеразой (она полимеризует мономеры РНК), умеет распознавать начало и конец слова, по окончании слова цепочка РНК обрывается. Начинает свое чтение и склеивание перфоленты белковая машинка с промотора. Промотор – это участок ДНК, который служит местом фиксации РНК-полимеразы, синтезирующей РНК на матрице ДНК.

Белки не могут синтезироваться в ядре, и поэтому все ядерные белки должны быть импортированы из цитоплазмы. Это, например, гистоновые и негистоновые белки, связанные в хроматине с ДНК, полимеразы, гормональные рецепторы, факторы транскрипции и рибосомные белки. Рибосомные белки, находясь еще в ядрышке, начинают ассоциировать с рРНК, образуя рибосомные субчастицы.

Процесс транскрипции тщательно контролируется на предмет ошибок. Для этого природой созданы сложнейшие белковые машины с обратной связью.

Среди РНК можно выделить следующие типы: 1) информационные, или матричные (мРНК), 2) рибосомальные (рРНК), 3) сплайсеосомные РНК (сРНК) и 4) транспортные (тРНК). Все эти типы РНК синтезируются на матрице ДНК за счет копирования последовательности ДНК в последовательность РНК, синтезируемой в процессе транскрипции и принимают участие в биосинтезе белков (процессе трансляции). В последних 3 случаях сами РНК (тРНК, сРНК, и рРНК) являются конечным результатом экспрессии генов, и после ряда ферментативных модификаций они непосредственно используются в клеточных процессах. Синтез рибосомной РНК (рРНК) происходит в ядрышках, в то время как матричные (информационные), транспортные и сплайсеосомные РНК (мРНК, тРНК и сРНК) синтезируются в эухроматине, где ДНК деспирализована. Некоторые исследователи считают, что в геноме имеются также участки, кодирующие малые ядерные РНК (мяРНК), входящие в состав ферментов, и природные антисмысловые РНК. Мне не кажутся эти данные убедительными.

У человека имеется 4421 так называемых некодирующих гена, которые кодируют тРНК, рРНК и сРНК. Цитоплазматические тРНК кодируются у человека 497 генами. В митохондриях человека имеется 22 гена, кодирующих тРНК.

В отличие от ДНК, мРНК, как правило, не образуют двойных спиралей. Однако рРНК, тРНК и сРНК содержат короткие участки со склееными, спаренными основаниями. Это приводит к образованию субструктур, которые при двумерном изображении напоминают 'шпильки' и петли. В таких структурах двухцепочечные участки соединены петлями. Множество фрагментов, в которых чередуются структуры типа шпилька-петля, содержится в высокомолекулярных РНК, таких, например, как одна из рибосомных РНК. Кроме того, эти фрагменты образуют трехмерные структуры; следовательно, РНК

подобно белкам имеют четвертичную структуру. Расшифрована трехмерная организация многих, чаще небольших РНК, и прежде всего тРНК.

РНК клетки существенно различаются по размерам, строению и продолжительности существования. Преобладающую часть представляют рибосомные РНК (рРНК), которые в различных формах составляют структурный и функциональные части рибосом. Рибосомные РНК синтезируются в ядре в процессе транскрипции на ДНК, там же подвергаются обработке (процессингу) и ассоциируют с рибосомными белками, образуя рибосому. После созревания мРНК, рРНК и тРНК, образовавшиеся в ядре, транспортируются в цитоплазму для участия в биосинтезе белков (трансляции).

II.6. СОЗРЕВАНИЕ мРНК

На первом этапе процесса перевода наследственной в фенотип происходит переписывание генетической информации на матричные (информационные) РНК (мРНК), которые являются местом промежуточного хранения информации. Синтез мРНК происходит в результате сложной последовательности биохимических реакций, называемой транскрипцией.

Транскрипция: комплекс белков под названием РНК-полимераза на основе информации заложенной на одной из цепочек ДНК синтезирует по принципу комплементации одинарную цепочку РНК, состоящую из рибонуклеотидов. Эта изначальная цепочка называется пре-РНК и полностью идентична ДНК, она обрабатывается до получения конечного продукта - мРНК.

В ядре имеются специальные белковые машинки, которые считывают информацию с ДНК и синтезируют новую молекулу незрелую мРНК из нуклеотидов, доставляемых в ядро белками и с помощью диффузии. В процессе прочтения эта машинка создает точную копию слов на ДНК из кусочков-мономеров РНК. Матричная РНК (мРНК, раньше она называлась информационной РНК) переносит генетическую информацию из клеточного ядра в цитоплазму. Промоторные последовательности – это участки ДНК, которые определяют место начала транскрипции (синтеза предшественника мРНК).

Прежде всего, отмечу, что расшифровка последовательностей нуклеотидов в геномах человека и основных видах живых существ

обнаружила странный факт – наличие большого количества информации, которая не участвует в кодировании белков и цепей РНК, задействованных в реализации наследственной информации. У человека только 1,5% – 5% ДНК участвует в кодировании белков и РНК. Остальные цепи нуклеотидов являются, попросту говоря, шумом. Но это только на самый первый взгляд (подробнее см. Приложение II.6).

Гены отделены между собой интронами, участками цепи ДНК, не несущими наследственной информации. Гены эукариот (а также частично архебактерий) имеют разрывную экзон—интронную структуру гена. Кодирующие участки - экзоны имеют ограниченный размер (в среднем ~ 120-150 н.п.), тогда как интроны могут иметь размер до 50 тыс. н.п. Число экзонов пропорционально длине белка. Экзоны чаще кодируют элементы пространственной структуры В-структуры, β -листы, промежуточные субструктуры упаковки, сигнальные (лидерные) пептиды и др. Более крупные участки могут кодироваться несколькими экзонами (цит. по 91).

После синтеза незрелые мРНК обрабатываются разными ферментами, локализованными в ядре. У бактерий обычно сразу синтезируется зрелая мРНК, у эукариотов сначала синтезируется незрелая мРНК, которая потом в ядре подвергается интенсивной химической обработке. На начальном конце молекулы образуется так называемая шапочка. Шапочка состоит из метилгуанозина и имеет важное значение для связывания мРНК с рибосомой. Кроме того шапочка предохраняет зрелую мРНК от разрезания РНК-азами.

Из незрелой мРНК вырезаются интроны, часто по-разному в разных клетках или даже в той же самой клетке. Этот процесс называется альтернативным сплайсингом. После этого некоторые нуклеотиды в незрелой мРНК могут заменяться на другие. Этот процесс называется редактированием. Тем самым возникает информационный носитель, который не передается по наследству и не существует в геноме. Редактирование может иметь место в одних тканях того же самого организма и не иметь в других.

Незрелая включающая интроны мРНК сильно модифицируется в ядре. Зеркальное изображение записанного на ДНК слова (нужно помнить, что РНК комплементарен, а не идентичен считываемому отрезку ДНК) подвергается обработке. После синтеза на цепочке ДНК комплементарной цепи РНК получается предшественник мРНК. Он содержит интроны. Их надо удалить. Это делается специальными

белковыми агрегатами, состоящими из РНК и белков. Они носят название сплайсингосомы. В данных агрегатах из предшественника мРНК удаляются интроны и концы цепочки сшиваются (сплайсинг) в единую цепь. Конечная молекула много короче, иногда в 2-3 раза, изначальной. Процесс такого разрезания и склеивания называется сплайсинг. У прокариотов такого практически не замечено, за очень редким исключением.

Сплайсинг незрелой мРНК катализируется комплексами белков с молекулами РНК, малыми ядерными РНК. Они ассоциированы с рядом белков, образуя "малые ядерные рибонуклеопротеидные частицы" (мяРНП). Эти белковые агрегаты, состоящие из белков и малых молекул РНК, называются сплайсингосомы (сплайсеосомы, сплайсомы). Сплайсомы у эукариотом очень консервативны (185).

В во время сплайсинга в эукариотах из незрелой мРНК вырезаются огромные куски, а оставшиеся склеиваются обратно. Механизм работы сплайсом очень сложен. На первой стадии сплайсинга ОН-группа аденозинового остатка, расположенного в интроне, расщепляет при участии одной из сРНК фосфодиэфирную связь на 5'-конце интрона. Одновременно в интроне образуется новая связь, которая придает ему форму петли. На второй стадии терминальная ОН-группа 5'-концевого интрона разрушает связь в 3'-конце интрона. В результате оба экзона соединяются, а интрон освобождается. Остается неясной судьба интронов. В каждой из реакций задействованы несколько белковых молекул и одна молекула РНК. Во время сплайсинга комплексы из различных молекул РНК, участвующих в этом процессе, образуют сплайсеосому.

Приведу очень понятное объяснение понятия сплайсинга из статьи Велькова (16).

"Чтобы эукариотный ген заработал необходимо создать (путем транскрипции) комплементарную незрелую РНК - копию мозаичного гена, состоящую из экзонов и интронов. Затем надо удалить из незрелой РНК интроны, а экзоны объединить. Полученную зрелую мРНК можно уже использовать для трансляции.

Интроны из незрелой мРНК удаляются по очереди, а не все сразу.

Вот так: сп(еолдр)ласитьцйсиитбцнгорлю -->

сп(еолдр)аситьцйсиитбцнгорлю -->

спласитьцйсиитбцнгорлю + еолдр -->

спла(ситель)иитбцнгорлю + еолдр -->
 сплайсиитбцнгорлю+ еолдр + ситель -->
 сплайси(итбц)нгорлю+ еолдр + ситель -->
 Сплайсингорлю + еолдр + ситель + итбц -->
 Сплайсинг(орлю) + еолдр + ситель + итбц -->
 Сплайсинг + еолдр + ситель + итбц + орлю
 Если в гене есть N интронов, то для сплайсинга необходимо N
 стадий вырезания интронов и сшивания экзонов (16).

Для чего же такая умопомрачительная, весьма дорогостоящая и
 опасная, в случае ошибок, сложность? А для

Аищалцуюофьольтжиуекеруюнабютхаипровбюуныцфыйооопс

В этом “гене” 12 экзонов и 12 интронов. Если в 12 стадий удалить
 поочередно все интроны, то получится название особого типа
 сплайсинга:

Альтернативный+
 ища+цуюофе+ол+жиу+ке+ую+бюу+ха+про+бюу+ыцф+ооопс

И вот в чем смысл альтернативного сплайсинга: некоторые, четко
 определенные экзоны вырезаются вместе с интронами. И тогда из

Аищалцуюофьольтжиуекеруюнабютхаипровбюуныцфыйооопс

Получится:

Альтернативный+
 ища+цуюофе+ол+жиу+ке+ую+бюу+ха+про+бюу+ыцф+ооопс
 Альт+ища+цуюофе+ол+жиуекеруюнабютхаипровбюуныцфыйооопс
 нативный+Аищалцуюофьольтжиуекерую+бюу+ха+про+бюу+ыцф+оо
 опс
 наивный+Аищалцуюофьольтжиуекерую+бютха+про+бюу+ыцф+ооо
 пс
 левый+Аища+цуюофьольтжиу+керуюнабютхаипро+бюуныцф+оооп
 с
 лев+Аища+цуюофьольтжиу+керуюнабютхаипро+бюуныцфыйооопс

В итоге, из одного, казалось бы, бессмысленного слова, получено
 шесть вполне осмысленных..."

Возможность вариаций при сшивке (так называемый альтернативный сплайсинг) приводит к тому, что с одного и того же гена и с одной и той же предшественника мРНК может быть получено несколько родственных или совершенно разных белков. Следовательно, один ген может дать начало нескольких родственным белкам или, если изменить формат считывания, например, сдвинуть его на один нуклеотид, то будет синтезирован совершенно другой белок.

В результате сплайсинга из одного гена можно синтезировать множество белков, поскольку путь стыковки экзонов, принадлежащих одному гену, может быть множественным. Некоторые экзоны могут удаляться вместе с интронами. Такой альтернативный сплайсинг приводит к тому, что один и тот же ген может кодировать семейство структурно схожих, но функционально разных белков. На данный момент известное максимальное количество разных белков, которое может кодировать один ген, составляет около 40 000! (Сумма прописью – сорок тысяч). Например, ген дрозофилы, который кодирует один из белков рецептора, аксона за счет альтернативного сплайсинга может приводить к образованию 38016 различных информационных РНК. Этот ген содержит 95 альтернативных экзонов. Но все ли гены экспрессируются за счет альтернативного сплайсинга? Согласно текущим знаниям, по крайней мере, 74% генов человека работает с помощью альтернативного сплайсинга! (16, 206).

При альтернативном сплайсинге порядок расположения экзонов не нарушается. В окончательном варианте сплайсированной РНК некоторые экзоны могут присутствовать или отсутствовать, но местами они не меняются. Например, в окончательно сплайсированной РНК экзоны 1-2-3-4-5-6 могут быть в последовательности 2-4-6, но не в последовательностях 4-2-6 или 6-4-2. Таким образом, из одного и того же транскрипта гена (т.е. незрелой мРНК), используя разные варианты распознавания, вырезания и соединения разных экзонов можно получить множество разных изоформ белков, у которых будут общими некоторые аминокислотные последовательности, но которые будут отличаться по своим функциональным свойствам (16).

Нуклеотидная последовательность эукариотного гена не дает однозначную информацию о том, какой именно белок он кодирует. Нет. Все зависит от пути альтернативного сплайсинга. А этих путей для одного гена может быть почти 40000. Выделить и

охарактеризовать все 40000 белков и установить, из-за какой именно изоформы белка происходит патология задача практически не решаемая... (16).

II.7. СТРОЕНИЕ ЗРЕЛОЙ мРНК

После всех вышеуказанных преобразований молекула РНК готова к переходу на следующий уровень, синтезу белка. Если ДНК и РНК похожи по строению нуклеотидов, то с аминокислотами у них нет ничего общего. Поэтому перекодирующее устройство много сложнее, хотя если сравнивать количество белков (частей машины), которое участвует в переходах ДНК-РНК и РНК-белок, то оно примерно одинаковое. Это можно объяснить тем, что основная работа этих комплексов состоит не в собственно перекодировке, а в распознавании сигналов когда, что и в каком количестве кодировать. Для того, чтобы решить, надо обрабатывать незрелую тоже существуют свои знаки, если их нет, то слово считано неправильно и подлежит уничтожению, у строителей нет лишнего времени и стройматериалов, от их слаженной работы зачастую зависит жизнь организма.

Зрелая мРНК состоит из колпачка, 5'-нетранслируемого участка, иницирующего кодона (старт-кодона), цепи нуклеотидов, которые кодируют последовательность аминокислот будущего белка, конечного кодона (стоп-кодона), 3'-нетранслируемого участка и поли(А)фрагмента. Первым делом закрепляются концы, без закрепления неустойчивый полимер быстро развалится. У эукариот после завершения собственно транскрипции 5'-конец растущей молекулы РНК блокируется структурой, которая называется шапочкой или кэп (от англ. cap). В случае мРНК шапочка состоит из 7'-метил-ГТФ. Белковый колпачок защищает мРНК от 5'-экзонуклеазами эндонуклеаз, разрушающих нуклеотидные цепи РНК путем гидролиза.

В эукариотах мРНК иницирующий кодон – начальный участок кодирующей части мРНК, одинаков во всех мРНК. Он представляет собой последовательность нуклеотидов АУГ и кодирует аминокислоту метионин.

При наличии всех требуемых знаков в начале цепочки строится молекулярное сооружение под названием «шапка», а в конце цепочки нуклеотидов надстраивается олигомер из аденозинов – в конце транскрипции к 3'-концу присоединяется полиадениловая

последовательность (поли(А) фрагмент), которая может включать до 200 звеньев аденозин-монофосфата... К концу незрелой мРНК добавляется хвост из нескольких молекул аденина. Такой хвост важен для предотвращения разрезания мРНК РНК-азами. Он не постепенно отрезаются нуклеотиды, когда он укоротится до 30 нуклеотидов колпачок на 5' конце распадается и мРНК подвергается деполимеризации РНК-азами и эндонуклеазами. Наличие и длина этого хвоста определяют жизнестойкость всей молекулы мРНК, определяет ее продолжительность жизни.

Иногда за счет склеивания шапочки и хвоста мРНК образует кольцо. Это тоже способ защитить молекулу от разрезания РНК-азами. Перед хвостом имеется так называемая нетранслируемая область, состоящая из нескольких нуклеотидов. 5'-нетранслируемый участок служит для связывания с рибосомой.

Только после этого созревшая мРНК покидает ядро. В эукариотах зрелая мРНК должна быть транспортирована из ядра в цитоплазму. Белковые машины ядерных пор работают как стражи и выпускают из ядра только полностью зрелую мРНК. Поэтому после созревания мРНК передвигается через ядерные поры в цитоплазму.

Во многих протяженных клетках мРНК должна быть перевезена от ядра к эндоплазматической сети, находящейся далеко от ядра, например, в клеточных отростках. Например, нервные клетки имеют длинные до 1,5–2 м в длину у человека отростки дендриты и аксоны, по которым нервные импульсы идут на периферию и от периферийных тканей к телу нервной клетки. Как и куда будет доставлена мРНК зашифровано как раз в нетранслируемой области мРНК (197, 229).

II.8. ТРАНСПОРТНЫЕ РНК

Кроме рибосом, для синтеза белка необходимы особые молекулы-посредники, которые "читают" инструкции, записанные в информационной молекуле РНК, и в соответствии с этими инструкциями присоединяют к синтезируемой молекуле белка нужные аминокислоты. В роли этих посредников выступают опять-таки молекулы РНК (транспортные РНК, или тРНК) (написано на основе 91). Транспортные РНК (тРНК) участвуют в процессе трансляции в качестве промежуточного связующего звена между нуклеиновыми кислотами и белками. Их задача – транспортировать активированные аминокислоты к месту синтеза белка на рибосомах.

На 3'-конце (ЦЦА-3') они несут ту аминокислоту, которая согласно генетическому коду соответствует очередному кодону мРНК.

На долю тРНК приходится примерно 10 — 15 % общего количества клеточной РНК. Для каждой аминокислоты в клетке имеется, по крайней мере, одна специфическая РНК (для ряда аминокислот открыто более одной, в частности, для серина — 5 разных тРНК, для лизина и глицина — по 4 разных тРНК, хотя и в этом случае каждая тРНК связана со специфической аминоацил-тРНК-синтетазой). Молекула тРНК имеет пространственную структуру в форме кленового листа. Вторичная структура тРНК ("клеверный лист") высоко консервативна, скорость эволюции низка. Молекулы тРНК сохраняют свои кодирующие функции миллиарды лет.

Транспортные РНК являются небольшими по величине молекулами, состоящими из 70–95 нуклеотидов. Молекулярная масса большинства тРНК колеблется от 24 000 до 29 000 Да. Молекула тРНК имеет четыре места склейки нуклеотидов, эти склейки имеют размер от 4 до 6 пар нуклеотидов. В трехмерном виде вся молекула напоминает русскую букву "Г". В результате внутримолекулярной склейки (интерференции) нуклеотидов образуется 5 петель, состоящих из одной цепи нуклеотидов. На одной из таких цепей и располагается так называемый антикодон, который представляет собой три последовательных нуклеотида, комплементарных кодонам аминокислот генетического кода. Очень часто первый нуклеотид антикодона представлен нуклеотидами, которые не входят ни в РНК, ни в ДНК. Наиболее часто такими нуклеотидами являются инозин и псевдоуридин. Эти нуклеотиды могут образовывать водородные связи с несколькими, а не только с комплементарными нуклеотидами.

Если исходить из генетического кода, то требуется 61 тип тРНК. На самом деле многие клетки имеют меньшее число типов тРНК. Первые нуклеотиды антикодона, которые могут образовывать водородные связи сразу с несколькими нуклеотидами, позволяют уменьшить число разных тРНК до 31 типа. Это показывает, что генетический код является ещё более вырожденным, чем это кажется.

Наличие тРНК предсказал Ф. Крик. Затем тРНК были идентифицированы, их нуклеотидные последовательности и трехмерная организация расшифрованы. Интересно, что все тРНК обладают не только удивительно сходными функциями, но и очень

похожей трехмерной структурой. Общей для тРНК оказалась также нативная трехмерная организация, установленная методом рентгеноструктурного анализа и названная первоначально конформацией клеверного листа; на самом деле эта конформация имеет неправильную, Г-образную форму. В плоскости тРНК вроде как образуют фигуру типа "кленового листа". После свертывания в пространстве фигура становится более похожей на букву "Г".

Аминокислоты присоединяются к свободной 3'-ОН-группе концевого мононуклеотида, представленного во всех тРНК АМФ, путем образования эфирной связи. Процесс химического связывания тРНК с соответствующей аминокислотой называется аминоациляцией и процесс этот реализуется с помощью специальных ферментов аминоацил-тРНК-синтетаз. При реакции расходуется одна молекула АТФ. Обычно имеется одна аминоацил-тРНК-синтетаза для каждой из 20 аминокислот. Многие организмы лишены какого-либо из этих 20 ферментов.

тРНК синтезируются в ядре РНК-полимеразой-III, тогда как незрелая мРНК синтезируется РНК-полимеразой-II. Молекулы тРНК синтезируются в виде незрелых тРНК, содержащих интроны. У бактерий при синтезе они сами собой вырезаются. У эукариотов интроны удаляются специальными эндонуклеазами сплайсинга. Кроме удаления интронов незрелые тРНК подвергаются и другим способам химической обработки, чтобы стать зрелыми функциональными тРНК.

Аминоацил тРНК получается в результате реакции между аминокислотами, АТР и тРНК, катализируемой аминоацил-тРНК-синтетазами (ферментами, активирующими аминокислоты). Особая белковая молекула узнает как молекулу специфической тРНК, так и специфической аминокислоты и образует аминоацил-транспортную РНК. Это тРНК с аминоацильной группой, присоединенной к 2'- или 3'- гидроксильной группе концевого остатка аденозина.

Для каждой из 20 аминокислот имеется соответствующий фермент – аминоацил-тРНК-лигаза, которая в цитоплазме соединяет аминокислоту с тРНК. Специальный фермент - кодаза опознает тРНК и присоединяет к "черешку листа" аминокислоту - не какую угодно, а только ту, которая кодируется триплетом. Точность трансляции зависит, прежде всего, от субстратной специфичности аминоацил-тРНК-лигаз. Корректирующий механизм активного центра лигазы обеспечивает немедленное удаление ошибочно присоединенных

аминокислотных остатков. В среднем встречается только одна ошибка на 1300 аминокислотных остатков - поразительно высокая точность синтеза, если представить, насколько близки структуры некоторых аминокислот.

II.9. РИБОСОМЫ

Биосинтез белка (трансляция), как и активация аминокислот, происходит в цитоплазме. Он осуществляется нуклеопротеидными, то есть состоящими из РНК и белков, частицами, называемыми рибосомами. Этими специальными молекулярными "машинками" – рибосомами все живые организмы по сей день пользуются для синтеза белков.

Рибосомы были впервые описаны в 1950-х годах биологами, изучавшими строение клетки. Рибосомы имеют диаметр около 20 нм и их можно видеть в электронный микроскоп. На цитологических препаратах рибосомы выглядят как небольшие плотные гранулы, рассеянные по всей цитоплазме (внутренняя часть клетки за исключением ядра) (125). Число рибосом в микробной клетке примерно равно 10^4 , а эукариот - около 10^5 . В бактериальных клетках рибосомы могут составлять до 30 процентов сухой массы цитоплазмы (125). И прокариотические и эукариотические клетки содержат рибосомы, причем рибосомы эукариот (клетки животных) примерно в два раза больше рибосом прокариот (бактерии).

С помощью метода рентгеновской кристаллографии была визуализирована структура рибосом с разрешением на уровне менее 1 нм. Как я уже указывал, в 2009 г. за эту работу была присуждена Нобелевская премия по химии (125).

И прокариотические и эукариотические клетки содержат рибосомы, причем рибосомы эукариот (клетки животных) примерно в два раза больше рибосом прокариот (бактерии). Рибосомы состоят из двух различных субчастиц, каждая из которых построена из рибосомной РНК (рРНК) и многих белков. В присутствии мРНК субчастицы рибосомы объединяются с образованием полной рибосомы, масса которой примерно в 650 раз больше массы молекулы гемоглобина.

Рибосомы и их субчастицы обычно классифицируют не по массам, а в соответствии с коэффициентами седиментации, то есть скорости падения на дно пробирки во время центрифугирования растертой клеточной массы. Скорости осаждения рибосом на дно

центрифужной пробирки количественно выражается константой седиментации (разделения "центрифугата"), выражаемой в единицах Сведберга S. Величина s зависит не только от размера частиц, но и от формы и плотности, так что она не пропорциональна размеру. Так коэффициент седиментации (осаждения) полной эукариотической рибосомы составляет около 80 единиц Сведберга (80S), а коэффициент седиментации ее субчастиц составляет 40S и 60S. Рибосомы бактерий легче. У 70S рибосом величины S для субчастиц равны 50S и 30S,

Основу рибосом составляют молекулы РНК. РНК рибосом принято называть рибосомными и обозначать рРНК. Рибосомальные РНК имеют гораздо больше мест склейки (интерферирования) комплементарных нуклеотидов, чем молекулы тРНК. Длина мест склейки от 4 до 11 а в некоторых случаях и больше комплементарных нуклеотидов. Между местами склейки располагаются часто участки из нескольких некомплементарных нуклеотидов, что ведет к образованию петли, состоящей из двух половинок. Иногда петля из нуклеотидов выступает вбок, делая более длинными участки склейки.

Белки, входящие в состав рибосом, непростые – маленькие, очень древние, крайне консервативные (в геномах древнейших живых организмов – бактерий и архей - гены рибосомных белков по не вполне ясным причинам обычно располагаются рядом, все вместе, в почти одинаковом порядке, образуя так называемый "рибосомный супероперон". Это резко контрастирует с поведением других бактериальных генов, которые могут гулять по хромосоме, как им вздумается). Однако удалось показать, что рибосомные РНК могут синтезировать белок и сами, без помощников – медленно, с трудом, но все-таки могут" (66).

Клетки, в которых происходит активный синтез белков, часто содержат рибосомы, расположенные одна за другой подобно жемчужинам на нитке, в виде так называемой полисомы. Это объясняется тем, что одна молекула мРНК может транслироваться одновременно несколькими рибосомами. Полисомы состоят из 4-12 монорибосом с присоединенной к ним мРНК.

Относительно происхождения рибосом известно, что рРНК происходит из общего предшественника всех клеточных РНК, в свою очередь синтезирующегося на матрице ДНК в ядре; рибосомные белки имеют цитоплазматическое происхождение,

затем они транспортируются в ядрышки, где и происходит спонтанное образование рибосомных субчастиц путем объединения белков с соответствующими рРНК. Объединенные субчастицы вместе или врозь транспортируются через поры ядерной мембраны обратно в цитоплазму, где ряд рибосом вместе с мРНК образуют полисомы или полирибосомы.

II.10. ПРОЦЕСС ТРАНСЛЯЦИИ

Во время трансляции рибосома на основе мРНК синтезирует белок, состоящий из аминокислот. В этом ей помогает молекула-посредник тРНК, которая с одной стороны способна к комплементации с мРНК, а с другой несет на себе аминокислоту. Одна и та же мРНК может использоваться для синтеза белка сразу несколькими рибосомами.

Сборка рибосомы из 2 субъединиц предшествует трансляции. Кодированный комплекс получает в своё распоряжение мРНК и читает ее шаг за шагом, каждый шаг – три нуклеотида. Каким образом проверяется соответствие между кодоном и аминокислотой, ведь здесь нельзя использовать комплементацию – нуклеотиды и аминокислоты говорят на совершенно разных языках? Молекула мРНК проходит через щель около характерной структуры в виде 'рога' на малой субчастице, причем эта щель ориентирована как раз в промежуток между двумя субчастицами. Молекулы тРНК также связываются вблизи этого участка. Для этого существует молекула-посредник. Это маленькая молекула РНК, один конец которой может присоединяться к мРНК по принципам комплементации (антикодон), а к другому прикреплена аминокислота.

Рибосома присоединяется к мРНК в назначенном ей месте, находит первый кодон, и готова воспринимать тРНК. С рибосомой (машина для синтеза белка) контактируют все возможные аминокислоты и только та, которая подходит под триплет нуклеотидов остается и встраивается в цепь аминокислот. Когда т-РНК заходит в отведенное ей место, антикодон проверяется на комплементарность с кодоном, если комплементарен – аминокислота на другом конце молекулы встраивается в цепочку белка, если нет – тРНК выкидывается и принимается новая. Каталитическая активность при синтезе полипептидных цепей определяется не белком, а молекулой мРНК (124, 125).

Так продолжается до тех пор, пока рибосома не дойдет до стоп-кодона. Среди тРНК нет молекулы соответствующей ни одному из стоп-кодонов, т.е. стоп-кодон не кодирует аминокислоту. Дойдя до стоп-кодона, рибосома покидает мРНК и освобождает цепочку аминокислот, т.е. готовый белок.

В настоящее время 50 процентов всех антибиотиков действуют именно на бактериальные рибосомы (125). Антибиотик обычно попадает в отверстия между субъединицами рибосомы и забивает ее.

II.11. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Как я уже указывал выше, генетическая информация, записанная в ДНК, сначала должна быть "переписана" на молекулу РНК (этот процесс называется транскрипцией). Затем специальные сложные молекулярные комплексы - рибосомы - считывают информацию с молекулы РНК, синтезируя молекулу белка в точном соответствии с записанной в РНК «инструкцией» (этот этап реализации генетической информации называется трансляцией). Затем специальные сложные, состоящие из белков и рибосомальных РНК, молекулярные комплексы - рибосомы - "считывают" информацию с молекулы РНК и переносят информацию в последовательность аминокислот, синтезируя молекулу белка в точном соответствии с записанной в РНК "инструкцией" (этот процесс называется трансляцией, перевод на другой носитель).

Синтез белка представляет собой циклический многоступенчатый энергозависимый процесс, в котором свободные аминокислоты полимеризуются в генетически детерминированную последовательность с образованием полипептидов. В биосинтезе участвуют 20 аминокислот, называемых протеиногенными. Следовательно, "язык" нуклеиновых кислот должен содержать по крайней мере 20 слов (кодонов). Наличие 20 букв приводит к тому, что белки могут быть чрезвычайно разнообразными. Уже 12 различных аминокислот способны построить 10^{300} видов белков с массой 34000 Д. Если взять по одной молекуле белка каждого вида и сложить их вместе, то они бы весили 10^{280} г., тогда как вся планета Земля весит 10^{27} г. Наследственная информация записана в молекулах ДНК особым кодом. Правила, которым следует кодирование аминокислот на ДНК и РНК, называют генетическим кодом, который удалось расшифровать в 1960-е годы.

II.12. ОТКРЫТИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Первая статья Уотсона и Крика была опубликована в апреле 1953 г., а через 5 недель была опубликована их вторая статья "Генетические последствия, вытекающие из структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты". Они предположили, что точная последовательность нуклеотидов и есть код, в котором хранится генетическая информация. Она копируется на 2 нитях ДНК.

В 1960-е годы было подтверждено, что наследственная информация записана в молекулах ДНК особым кодом, который был расшифрован в 1960-е годы. Гипотезу о том, как устроен генетический код для аминокислот, предложил русский ученый эмигрант-невозвращенец Гамов, который известен тем, что обосновал гипотезу расширяющейся Вселенной. Гамов понял, что генетический код не может быть одинарным, т.к. нуклеотидов ДНК всего 4, а аминокислот - 20. Кодировать аминокислоты двумя нуклеотидами каждую также недостаточно, т.к. возможно только $4^2 = 16$ вариантов. Следующий логически вариант - кодировать аминокислоту тремя нуклеотидами, т.к. возможно $4^3 = 64$ варианта. Он рассчитал, что поскольку в нуклеотидном "алфавите" имеется только четыре "буквы-нуклеотида" (А, Г, Ц и У или Т), то для получения 20 различных слов каждое должно состоять, по крайней мере, из трех букв. Три нуклеотида, являющиеся единицей кода, называются триплетом, или кодоном. По сути, именно Гамов открыл генетический код.

Дело было так. В 1953 году Гамов был избран в члены национальной академии наук США. В 1954 г. Гамов выдвинул гипотезу, что ДНК кодирует синтез белка, и именно в этом состоит ее физическая сущность, как носителя наследственной информации. Гамов послал статью в ПНАС (PNAS), журнал, где, по положению, любой текст члена национальной АН США должен быть бы напечатан без рецензирования. Однако журнал негласно отверг его статью с расшифровкой генетического кода. Видишь ли, американские биологи были недовольны вторжением Гамова в их епархию. Тогда он послал статью с расчетами генетического кода в труды Датской академии наук, где она была опубликована. В том же году сокращенный вариант статьи был помещен в самый престижный журнал Природа (Nature). Гамов был физиком, а не биологом, и к тому же русским, поэтому его открытие замалчивают, приписывая его иногда Крику, иногда Харано и Ниренебергу. Ни в

одной западной книжке по генетике не пишут о гипотезе Гамова. Он хоть и невозвращенец, но свой.

Теоретическая идея Гамова была подтверждена в 1963 г. Идея Гамова была подтверждена в 1961 г. М. Ниеренбергом и Х. Маттхэем (182. С. 52). Они открыли, что три уридина кодируют аминокислоту фенилаланин. Генетики же считают, что генетический код был открыт в 1963-м году Х. Харано и М. Ниренебергом. Затем были открыты коды для других аминокислот. К 1966 г. код, используемый для кодирования аминокислот, был расшифрован полностью.

II.13. СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Белки выполняют огромное множество функций, и, в конечном счете, именно они определяют строение организма (фенотип). Таким образом, информация передается в одном направлении - от ДНК к РНК и от РНК к белкам. Никаких механизмов переноса информации в обратную сторону - от белков к РНК или от РНК к ДНК - поначалу обнаружено не было, что и укрепило веру в невозможность такого переноса. Потом, правда, оказалось, что в природе существуют вирусы, у которых хранилищем наследственной информации служат молекулы РНК (а не ДНК, как у всех прочих организмов), и у них есть специальные ферменты, которые умеют осуществлять обратную транскрипцию, т. е. переписывать информацию из РНК в ДНК. Созданная таким путем ДНК встраивается в хромосомы клетки-хозяина и размножается вместе с ними. Поэтому с подобными РНК-вирусами очень трудно бороться (печально известный ВИЧ относится к их числу). Но вот обратной трансляции - переписывания информации из белков в РНК - не обнаружено и по сей день.

Генетический код обладает следующими свойствами:

- А. Триплетность.
- Б. Универсальность.
- В. Вырожденность
- Г. Отсутствие знаков препинания и наличие "стоп-кодонов"
- Д. Неперекрываемость

А. ТРИПЛЕТНОСТЬ

Триплетность - каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами. Кодон (триплет) – последовательность из трех

оснований в ДНК, которая соответствует информационной матричной РНК и кодирует какую-либо аминокислоту. Кодоны действительно включают три азотистых основания (тройка или триплет нуклеотидов). Например, триплет ЦАТ кодирует аминокислоту гистидин.

Б. УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ.

Генетический код одинаков, универсален для всех живых организмов на Земле: от *E. coli* до человека, т.е. в клетке любого из существ одинаковая последовательность нуклеотидов будет кодировать ту же аминокислоту. Впрочем, правильнее утверждать, что генетический код практически универсален, т.к. в некоторых генетических системах (например, в генах митохондрий и хлоропластов) есть некоторые отличия от стандартного кода, присущего организмам.

При исследовании генетического кода в опытах *in vivo* были также получены доказательства универсальности кода. Однако в последнее время выяснены некоторые отличия кода в митохондриях эукариот животных, включая человека, отличающегося четырьмя кодонами от генетического кода цитоплазмы, даже тех же клеток. В частности, АУГ, являющийся обычно инициаторным, начинающим, кодоном, кодирует также метионин в цепи, и УГА, являющийся нонсенс-кодоном, кодирует в митохондриях триптофан. Кроме того, кодоны АГА и АГГ являются для митохондрий скорее терминирующими, а не кодирующими аргинин. Как результат этих изменений, для считывания генетического кода митохондрий требуется меньше разных тРНК, в то время как цитоплазматическая система трансляции обладает полным набором тРНК.

В. ВЫРОЖДЕННОСТЬ ИЛИ РАЗМЫТОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА.

Генетический код для аминокислот является вырожденным. Вырожденность – это когда одна аминокислота может кодироваться несколькими разными триплетами. Это означает, что подавляющее число аминокислот кодируется несколькими кодонами, за исключением метионина и триптофана, по существу, все остальные аминокислоты имеют более одного специфического кодона. Вырожденность кода оказывается неодинаковой для разных аминокислот.

Так, если для серина, аргинина и лейцина имеется по 6 кодовых слов, то ряд других аминокислот, в частности глутаминовая кислота, гистидин и тирозин, имеют по два кодона, а триптофан — только 1. Следует отметить, что вырожденность чаще всего касается только третьего нуклеотида, в то время как для многих аминокислот первые два нуклеотида являются общими.

Вырожденность является следствием триплетности кода, т.к. четыре нуклеотида, взятые по 3, могут закодировать $4^3 = 64$ разных объекта, тогда как аминокислот всего 20. Из 64 кодонов три кодона отведены для прекращения процесса и называются стоп-кодонами. Последовательность первых двух нуклеотидов определяет в основном специфичность каждого кодона, в то время как третий нуклеотид менее существен. В последнее время появились доказательства гипотезы "два из трех", означающей, что код белкового синтеза, возможно, является квази- или псевдодуплетным.

Из 64 триплетов 61 смысловые, то есть они кодируют 20 аминокислот, а три триплета, а именно УАГ, УАА, УГА, являются бессмысленными. Эти три триплета, которые обозначают конец транскрипции (стоп-кодона). Еще один специальный кодон, стартовый (инициирующий) кодон, маркирует начало трансляции и кодирует метионин.

Для "перевода" с языка азотистых оснований нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) на язык белков (последовательность аминокислот в полипептидной цепи) можно воспользоваться Таблицей генетического кода или онлайн-машинкой-переводчиком созданной в Европейском институте биоинформатики.

До последнего времени считалось, что один кодон всегда кодирует одну аминокислоту. Зная последовательность нуклеотидов в матричной РНК, мы всегда можем выстроить последовательность аминокислот в белке. Однако оказалось, что вырожденность, а я бы назвал это свойство размытостью, развита ещё больше и в другую сторону – не только несколько кодонов могут кодировать одну и ту же аминокислоту, но и один и тот же кодон может кодировать несколько аминокислот. Недавно в ядерном геноме инфузории *Euplotes crassus* найдено целых три гена транспортных РНК, распознающих кодон УГА: селеноцистеиновая тРНК и два варианта цистеиновой тРНК. В митохондриальном геноме *Euplotes* кодон УГА (соответствует кодону ТГА в ДНК) кодирует триптофан, и

в соответствии с этим имеется еще четвертая, митохондриальная триптофановая тРНК, распознающая этот кодон. Чтобы проверить, насколько универсальным является механизм кодирования селеноцистеина у разных организмов, исследователи пересадили селенопротеиновые гены инфузории в человеческие эмбриональные клетки. Оказалось, что человеческий аппарат синтеза белка правильно понимает смысл тех кодонов УГА в генах инфузории, которые кодируют селеноцистеин (46).

Человеческие клетки успешно синтезировали селенопротеины на основе генов инфузории, используя при этом человеческую селеноцистеиновую тРНК. Однако это произошло только с теми селенопротеиновыми генами инфузории, в которых кодон УГА один, и он кодирует селеноцистеин. Наткнувшись на кодон УГА, кодирующий у инфузории цистеин, человеческие клетки интерпретировали его как стоп-кодон и прекращали синтез белковой молекулы. Что и понятно, ведь у человека нет цистеиновых тРНК, распознающих кодон УГА. То есть, один и тот же ген может работать и у человека и у инфузории (230).

Вырожденность генетического кода ведет к возможности непроявляющихся мутаций (см. раздел 6.6).

Г. ОТСУТСТВИЕ ЗНАКОВ ПРЕПИНАНИЯ И НАЛИЧИЕ СТОП-КОДОНОВ

Триплеты не отграничены друг от друга, но есть сочетания нуклеотидов, обозначающих "точку", конец считывания - "стоп-кодоны". Другой отличительной особенностью генетического кода является его непрерывность, отсутствие знаков препинания, то есть сигналов, указывающих на конец одного кодона и начало другого. Другими словами, код является линейным, однонаправленным и непрерывающимся: АЦГУЦГАЦЦ. Если удалить первые два нуклеотида из нашей последовательности, то с данной последовательности будет синтезироваться другой пептид. Стоп-кодоны выполняют важную функцию в синтезе белка в рибосомах - функцию окончания (терминации) синтеза. Если они помещены 3 раза подряд, то полимеризация белка заканчивается.

Д. НЕПЕРЕКРЫВАЕМОСТЬ

Ранее считалось, что каждый участок ДНК хранит информацию не более чем об одном белке. Иными словами, если участок ДНК кодирует белок, то не может кодировать (начиная с какого-нибудь

другого нуклеотида) другой белок. Однако открытие альтернативного сплайсинга и возможности редактирования мРНК показывает, что данное свойство устарело.

Итак, природа разработала специальные приемы кодирования информации, что позволяет переходить с одной буквенной системы, каковой являются нуклеотиды, к другой – аминокислотной.

II.14. СИНТЕЗ БЕЛКОВЫХ ЦЕПЕЙ

Белковый синтез, или процесс трансляции, может быть условно разделен на два этапа: активирование аминокислот и собственно процесс трансляции, то есть синтез цепи аминокислот. Трансляция требует высоких энергетических затрат. При присоединении одной аминокислоты к растущему полипептиду гидролизуются четыре макроэргические связи. Две молекулы АТФ гидролизуются при активации аминокислоты, и две молекулы ГТФ расходуются во время элонгации. Кроме того, при начале синтеза и его окончании на каждую полимерную молекулу белка расходуется по одной молекуле ГТФ.

Совокупность белковых машин, используемых для синтеза полипептидной цепи с определенной первичной структурой на основе зрелой мРНК, включает около 200 типов макромолекул — белков и нуклеиновых кислот. Среди них около 100 макромолекул, участвующих в активировании аминокислот и их переносе на рибосомы (все тРНК, аминоацил-тРНК-синтетазы), более 60 макромолекул, входящих в состав 70S или 80S рибосом, и около 10 макромолекул (называемых белковыми факторами), принимающих непосредственное участие в системе трансляции.

Синтез белка начинается с N-конца и завершается C-концом, т.е. процесс протекает в направлении $\text{NH}_2 \rightarrow \text{COOH}$. Процесс синтеза цепочки аминокислот можно разделить на три стадии. Первой стадией трансляции является связывание рибосомы со стартовым (инициирующим) кодоном мРНК вблизи так называемого 5'-конца мРНК. Затем к стартовому кодону, а это почти всегда у эукариотов триплет, кодирующий метионин, прикрепляется тРНК, несущая метионин. Молекула тРНК связывается в виде комплекса с ГТФ-содержащим белком, называемым фактором удлинения.

Затем вторая тРНК, соединенная с аминокислотой, соответствующей второму кодону, взаимодействует своим

антикодоном с кодоном мРНК. Затем рибосомная "пептидилтрансфераза" катализирует (без потребления АТФ) сшивание аминокислот. Пептидилтрансферазная (то есть способность полимеризовать аминокислоты) активность рибосом не зависит от белка. Эта реакция осуществляется рибосомными РНК. Каталитически активные РНК получили название рибозимов.

Разделение первого комплекса происходит только после того, как связанная с комплексом молекула ГТФ химически расщепляется до ГДФ и иона фосфата. До гидролиза ГТФ взаимодействие тРНК с мРНК относительно слабое. Таким образом, гидролиз ГТФ с участием комплекса служит лимитирующим фактором, дающим время для проверки, правильно ли связана тРНК. Затем следующий белок, фактор элонгации, катализирует обмен ГДФ на ГТФ и таким образом регенерирует способность рибосомы полимеризовать аминокислотную цепь. После передвижения растущей аминокислотной цепи внутри рибосомы свободная аминоацил-тРНК отсоединяется от рибосомы.

С рибосомой связывается другой ГТФ-содержащий фактор удлинения. Гидролиз (химическое разрушение с поглощением молекул воды) ГТФ этим фактором дает энергию для транслокации рибосомы. Во время этого процесса рибосома сдвигает мРНК на три основания в направлении 3'-конца. Поскольку тРНК, несущая полипептидную цепь, не меняет положения относительно мРНК, она попадает в 2-й участок рибосомы, в то время как следующий кодон мРНК попадает в 1-й участок. Теперь рибосома готова для вступления в следующий цикл удлинения и процесс повторяется. По мере трансляции рибосома движется по направлению к 3'-концу до тех пор, пока не дойдет до терминирующего кодона (стоп-кодона) (УАГ, УАА, УГА). После завершения стадии инициации к растущей полипептидной цепи присоединяются другие аминокислоты до тех пор, пока рибосома не достигнет стоп-кодона на мРНК и процесс не прекратится (терминация). Когда один из стоп-кодонов (УАГ, УАА, УГА) попадает в зону синтеза, удлинение полипептидной цепи заканчивается. Для стоп-кодонов нет соответствующих тРНК. Как только рибосома достигает стоп-кодона, происходит освобождение синтезированного белка и распад рибосомы на отдельные субчастицы.

II.15. СИНТЕЗ БЕЛКОВ В ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ

Растворимые, то есть не связанные напрямую с липидной мембраной белки, могут быть предназначены для выведения во внешнюю среду или для доставки в лизосомы, пластинчатый комплекс или они могут оставаться в эндоплазматической сети (ЭС). Эти белки называются секретируемыми. Небольшая часть растворимых белков, оказывающихся в просвете эндоплазматической сети, являются лизосомными ферментами, они предназначены для доставки в лизосомы. Наконец, есть белки, которые остаются в просвете ЭС. К ним относятся некоторые шапероны, белки, ответственные за правильную трехмерную упаковку белковых молекул, а также участники специализированных для ЭС белковых агрегатов, контролирующих выход секретируемых белков и лизосомных ферментов из ЭС.

В гранулярной же ЭС происходит синтез экспортируемых белков, которые, встраиваясь в мембрану ЭС, становятся интегральными мембранными белками. Мембранные белки могут быть следующих типов. Одни переносятся на митохондрии, другие остаются в ЭС или транспортируются в пероксисомы. Наконец, третья часть белков транспортируется в сторону аппарата Гольджи и проходит через него, направляясь либо на плазматическую мембрану, либо в эндосомы, либо в лизосомы. Сходный путь проходят липиды, продуцируемые на цитозольной стороне мембран ЭС.

II.16. СИГНАЛЬНЫЙ ПЕПТИД

Белковая машина, ответственная за внедрения секретируемых (растворимых) и экспортируемых (мембранных или растворимых, но предназначенных для других органелл клетки) белков в просвет эндоплазматической сети или (во втором случае) в его мембрану, работает следующим образом. После того, как информационная мРНК проникает из ядра в цитоплазму, она связывается с рибосомой.

Биосинтез белка (трансляция мРНК) всегда начинается в цитоплазме после приклеивания мРНК к рибосоме и сборки рибосомы из двух частиц. Если в мРНК нет специальной последовательности нуклеотидов, которая называется сигнальным пептидом, то синтез проходит нормально и аминокислотная цепь оказывается в цитоплазме, где она потом образует трехмерную структуру и подвергается посттрансляционной (то есть уже после синтеза) модификации.

Если же образующийся на рибосоме белок начинается с сигнального пептида, то рибосома вместе с мРНК прикрепляется к эндоплазматической сети. Сигнальный пептид - это короткая цепочка из особой последовательности аминокислот на том конце белка, где началом служит атом азота. За открытие сигнального пептида Блобелю была присуждена Нобелевская премия (1999 г.).

Наличие сигнального пептида определяет судьбу полипептидной (белковой) цепочки, синтезирующейся на базе данной информационной РНК. Если сигнальный пептид у данного белка есть, то комплекс рибосомы и информационной РНК и начинающая полипептидная цепочка присоединяется к специальным белковым машинам, ответственным за перенос полипептидной цепочки через мембрану эндоплазматической сети. В направлении сигнального пептида к мембране эндоплазматической сети участвуют 1) частица, распознающая сигнал (a signal-recognition particle, SRP, СПР) и 2) ее рецептор, известный также как стыкующий белок.

II.17. ТРАНСЛОКОН

С сигнальным пептидом связывается РНК-содержащая сигнал-узнающая частица СПР (SRP) и трансляция (синтез белка) временно прерывается. SRP связывает рибосому посредством SRP-рецептора с мембраной ШЭР. SRP плотно захватывает рибосому, присоединяясь и к сигнальному пептиду (как только он появляется на большой субъединице рибосомы), и к рибосомному участку связывания аминоацил-тРНК. В результате трансляция останавливается, поскольку блокируется связывание следующей аминоацил-тРНК с рибосомой.

Пауза в трансляции длится до тех пор, пока захватившая рибосому частица не свяжется с SRP-рецептором, находящемся на цитоплазматической стороне мембраны шероховатой эндоплазматической сети. Он взаимодействует с SRP-связанными рибосомами таким образом, что частица меняет свое положение, и трансляция возобновляется. Одновременно рибосома связывается с мембраной эндоплазматической сети и растущая на ней полипептидная цепь переносится к системе транслокации в мембране. Как только рибосома закрепится на мембране, SRP-частица отщепляется от сигнального пептида и от SRP-рецептора (при этом гидролизует ГТФ), и на рибосоме вновь начинается процесс трансляции.

Транслокон – пора, образованная мембранными белками эндоплазматической сети в месте нахождения сигнальной последовательности синтезируемого белка. После прикрепления рибосомы к мембране удлинение полипептидной цепи начинается и цепь проходит через пору в просвет цистерны. Полипептидная цепь синтезируется в цитоплазме. Сигнальная последовательность остается фиксированной в области поры. В последующем она отрезается специальными ферментами, находящимися в эндоплазматической сети. У меня нет возможности подробно разбирать функционирование этой сложнейшей белковой машины, которая носит название транслокон. Тех, кто интересуется, отсылаю к прекрасным обзорам (157, 234).

Белковый комплекс, ответственный за перемещение полипептидной цепи через мембрану эндоплазматической сети состоит из нескольких отдельных белков, но его главным компонентом является белок Сек61. После того, как рибосома прикрепилась к мембране эндоплазматической сети, полипептидная цепочка, синтезирующаяся на основе информационной РНК захватывается Сек61 и через образуемый им в мембране эндоплазматической сети гидрофильный канал проталкивается внутрь просвета эндоплазматической сети.

Такая "заякоренная" рибосома с SRP-частицей, блокирующей дальнейший рост полипептидной цепи, взаимодействует с большим белковым комплексом, транслоконом. После связывания рибосомы с транслоконом происходит отделение SRP-частицы и синтезированный первичный пептид входит в канал диаметром около 2 нм, который образует транслокон. После этого возобновляется синтез полипептида, он удлиняется и его сигнальная последовательность, вместе с растущей цепочкой оказывается внутри полости цистерны эндоплазматической сети. Таким образом, синтезируемый белок проходит сквозь мембрану эндоплазматической сети во время его синтеза, т.е. котрансляционно, то есть одновременно с его трансляцией.

После того как полипептидная цепь оказывается в просвете эндоплазматической сети, соответствующая пептидаза отщепляет сигнальный пептид. Фермент узнает точку расщепления в составе специфической N-концевой последовательности белка.

II.18. МЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ

Начальные стадии синтеза мембранных белков похожи на таковые при синтезе растворимых белков. Однако в мембранных белках, в цепи синтезирующегося мембранного белка существует одна или несколько аминокислотных последовательностей, которые образованы из 17–26 (иногда больше) гидрофобных, то есть не имеющих полярных групп, аминокислот. Как правило, подобные гидрофобные участки по краям окружены одной или двумя основными (аргинин, лизин или гистидин) или кислотными аминокислотами, содержащими боковые кислотные группы (аспарагиновая или глутаминовая кислоты). Основные кислоты обычно расположены со стороны цитоплазмы, а кислые остатки со стороны просвета эндоплазматической сети.

Когда данная часть аминокислотной цепи оказывается внутри гидрофильного белкового канала, возникает необходимость вытолкнуть из гидрофильной зоны канала гидрофобную скрученную цепь аминокислот. Канал раскрывается и гидрофобный скрученный участок оказывается внутри липидного бислоя.

При этом синтез белка на рибосоме не останавливается. Это приводит к тому, что весь белок остается встроенным в мембрану. В некоторых белках число альфа-спиральных "заякоряющих" участков может быть от одного до нескольких. Так, например, белок, который переносит молекулу глюкозы через мембрану, имеет 12 таких гидрофобных участков. Похожим образом оказываются в просвете цистерны эндоплазматической сети проферменты лизосом, которые переносятся к лизосомам и по ходу дела от них отщепляется пропептид и они превращаются в лизосомные ферменты–гидролазы.

В этом случае аминокислотная цепь остается погруженной в мембрану и дает начало интегральному мембранному белку. В ходе белкового синтеза возможно многократное прохождение растущей цепи через мембрану и возобновление синтеза вновь при посредстве сигнального пептида. Образующийся по такому механизму мембранный белок будет иметь множество участков, погруженных в мембранный бислой.

Внутри полости эндоплазматической сети с помощью фермента (сигнальной пептидазы) сигнальная последовательность отщепляется. После окончания синтеза вся белковая молекула оказывается в полости эндоплазматической сети и в это время рибосома отделяется от транслокатора и диссоциирует. После этого в

транслоконе канал закрывается. Во время трансмембранного переноса растущей белковой цепи происходит ее связь с олигосахаридами (гликозилирование - см. ниже). В полости цистерн эндоплазматической сети белки претерпевают ряд дополнительных изменений: образуются дисульфидные связи, происходит их правильное сворачивание, происходит сборка четвертичной структуры белков. Только белки с правильной конформацией (пространственной упаковкой) в дальнейшем будут переноситься в зону аппарата Гольджи.

II.19. КАК КЛЕТКА РАЗРУШАЕТ ОДИНОЧНЫЕ И ДВОЙНЫЕ ЦЕПИ РНК?

Если бы мРНК не подвергалась разрушению, клетка бы не могла оперативно реагировать на изменяющиеся условия среды активацией синтеза нужных в данный момент белков. Поэтому для мРНК характерно короткое время жизни, так как они быстро распадаются после трансляции. Молекула мРНК живет от 10 мин до 2 суток. Особенно короткоживущими являются мРНК регуляторных белков. Они разрушаются РНК-азами (белками, режущими РНК на отдельные нуклеотиды) в цитоплазме. Итак, длинная мРНК, не образующая петель и шпилек, разрушается с концов под действием РНК-аз. Выраженность всех этих механизмов по разрезанию РНК определяет насколько долго существует данная мРНК в цитоплазме и как быстро она разрушается.

Источниками двухцепотчатых молекул РНК являются тРНК, рРНК и сРНК, двойные цепи РНК возможно в виде шпилечных структур на незрелой молекуле мРНК при мутациях или при введении в клетку коротких комплементарных цепей РНК для интерферирования с мРНК выбранного белка. Это могут быть также искусственно введенные в клетку молекулы РНК. Источник двуцепочечных РНК в клетке может быть и другим: активность клеточной или вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, синтезирующей незрелые мРНК, которые способны к внутримолекулярному склеиванию ...

Для разрушения двойных цепей РНК, имеющих или образующихся в клетке, имеются специальные белковые машины. Появление в цитоплазме двуцепочечной РНК из-за склеивания мРНК, а также повреждения и вследствие этого выпадение из белково-нуклеиновых комплексов рРНК, тРНК или сРНК запускает специальную белковую машину, приспособленную для разрезания таких двойных РНК. Когда любая короткая цепь РНК, имеющая комплементарность по отношению к одному из участков мРНК,

склеивается с ней, то она тоже попадает в тот же самый метаболический путь, что и обычно существующие двойные РНК.

II.20. РАЗРЕЗАНИЕ ДВОЙНЫХ ЦЕПЕЙ РНК

Незрелые мРНК генов, у которых имеются участки, способные к склеиванию, образуют склейки в форме шпилек уже в ядре. Эти "шпильки" РНК могут отрезаться от незрелой мРНК также уже в ядре, где от таких незрелых мРНК отрезаются получающиеся в результате такой склейки шпильки или структуры в виде стебелька или петли длиной около 70 нуклеотидов. Пока белковые машины, ответственные за этот процесс и способные проникать в ядро, не выявлены.

Для того, чтобы разрушать ненужные двухцепотчатые РНК, в цитоплазме подавляющего большинства клеток имеется специальный фермент, обладающий рибонуклеазной активностью. Это белок-фермент Дайсер (Dicer). Белок Дайсер связывается лишь с длинными двуцепочечными РНК. Он связывает и разрезает длинные двойные нити РНК на короткие двухцепочечные фрагменты длиной 21–25 пар нуклеотидов, с несколькими неспаренными нуклеотидами на каждом конце. Одна из двух цепей каждого получившегося фрагмента называется ведущей цепью.

Белок Дайсер регулируется другими белками, которые могут усиливать или угнетать его каталитическую активность. Дайсеру помогают в этом особые белки со странными названиями Дроша и Паша.

В растениях система белков, направленная на разрезания и затем деградацию двухцепотчатых РНК, выражена гораздо лучше, чем у животных, так как в растениях опасности получения двойных цепей РНК при перемещении мРНК мутантных белков по плазмодесмам выражены гораздо выше.

Разделение двух цепей коротких (20–25 пар нуклеотидов) двойных цепей ДНК происходит белковым комплексом, который носит название РИСК (RNA-induced silencing complex, RISC). Короткая двойная молекула РНК далее поступает в РИСК РИСК независимо от того, где она синтезирована в ядре или вне клетки.

Короткие фрагменты двойной РНК захватываются РИСК-ом и разделяются на одиночные цепи, которые уже затем разрушаются

обычными РНК-азами. Разделение цепей короткой двойной молекулы РНК является АТФ-независимым и осуществляется непосредственно белками, входящими в состав RISC.

После интеграции в RISC короткие двойные цепи РНК разделяются и комплементарно соединяются с мРНК-мишенью. В результате одноцепочечный фрагмент РНК склеивается с комплементарной последовательностью молекулы мРНК.

Каталитической частью RISCа являются белки-эндонуклеазы семейства Аргонавт (Argonaute), которые разрезают мРНК. Фрагменты, которые образуются после разрезания белком Дайсером, являются двухцепочечными. Потенциально каждая из цепочек может являться малой интерферирующей РНК. Однако, лишь одна из двух цепочек, называемая ведущей цепочкой, связывается с белком Argonaute и вызывает сайленсинг гена. Другая цепочка, называемая цепочкой-спутницей, подвергается деградации.

У эукариот белки Аргонавты обнаружены в высоких концентрациях в районах цитоплазмы клеток, известных как Р-тельца, цитоплазматические тельца, в которых разрушаются мРНК. Семейство белков Аргонавт очень древнее. Эти белки есть не только у эукариот, но и у некоторых архей и даже бактерий, что свидетельствует о том, что проблема удаления двойных цепей РНК существовала с незапамятных времен (217)

II.21. ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU

Свойство нуклеиновых кислот образовывать склейки (интерферировать или подвергаться межмолекулярной гибридизации) если последовательности нуклеотидов комплементарны друг другу было использовано в науке одним из первых.

В цитологии, гистологии и патологической анатомии широко применяется так называемый метод гибридизации ин ситу (*in situ*). Суть его в том, что если исследователь знает последовательность нуклеотидов в каком-то участке гена, то можно определить положение данного гена в пределах хромосомы. Кроме того путем измерения количества мРНК, синтезированной на основе информации, которая записана в данном гене, можно количественно

выявить, на каких генах происходит процесс транскрипции (синтеза молекул РНК на базе комплементарной ДНК) в данной клетке (75).

Гибридизации нуклеиновых кислот используется для мечения ДНК и РНК с помощью видимых в микроскопе маркеров. При этом гибридизация используется для мечения особых последовательностей ДНК и РНК. Если РНК являясь одноцепотчатой доступна для мечения сразу, то для того, чтобы сделать ДНК доступной для гибридизации и мечения надо ее нагреть, чтобы двойная цепь ДНК разошлась на одиночные цепочки.

Для этого ученые синтезируют короткие цепочки ДНК или РНК, комплементарные гену или его мРНК. Затем берутся образцы тканей или органов и готовятся гистологические или электронно-микроскопические срезы. Затем срезы нагреваются. При этом цепи ДНК из-за резкого увеличения подвижности молекул разрывают водородные связи и расплетаются, превращаясь в одиночные. Они становятся доступными для склеивания с короткими одиночными цепями ДНК, добавляемых к срезу извне. Если срез охладить после добавления, то короткие цепи конкурируют с комплементарными цепями ДНК за места склеивания и гораздо успешнее, чем длинные молекулы, приклеиваются (интерферируют или подвергаются гибридизации) к комплементарным участкам расплетенной молекулы ДНК. Короткие цепи имеют тенденцию приклеиваться к комплементарным участкам. Если участки менее комплементарны, чем длинная комплементарная нить ДНК, то короткие цепи хуже склеиваются и проигрывают соревнование за места склеивания.

Метод осуществляется таким образом – сначала срезы нагреваются до температуры плавления ДНК (это температура, при которой происходит отклеивание двух нитей ДНК друг от друга, обычно около 90 °С), затем при чуть более низкой температуре добавляют наш зонд в виде короткой одиночной цепи ДНК, которая мечена либо с помощью внедрения в молекулу радиоактивного изотопа либо путем химического пришивания к цепи нуклеотидов вещества, которое испускает под воздействием света с короткой длиной волны фотоны света с более длинной волной (возникает так называемая флуоресценция). Измеряя радиоактивность в экспериментальных и контрольных образцах, подготовленных абсолютно одинаково, можно судить количественно о том, какие гены есть в данных клетках. Если вместо короткой нити ДНК

использовать короткую комплементарную и меченную нить РНК, то можно измерить уровень транскрипции с данного гена.

Введение метода ДНК–ДНК гибридизации позволило доказать, что микоплазмы (самые примитивные бактерии) являются самостоятельной группой, получившей название класс Mollicutes (216).

II.22. ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ РНК

Не надо забывать, что у живых организмов идёт постоянный обмен веществ. Поэтому надо знать не только механизм синтеза молекул, но и механизмы их последующей обработки (химической модификации и упаковки в трехмерном пространстве и разрушения), иначе, если будет излишек синтеза, но не будет разрушения, то будет избыток данной молекулы. Двойные спирали РНК существуют в виде рРНК, сРНК, тРНК. Поэтому в клетке должны быть механизмы для их разрушения, так как идёт постоянный обмен веществ и клетка должна постоянно приспосабливаться к изменениям внешней среды.

Имеющиеся в клетке белковые машины, которые клетка использовала и использует для разрушения двойных цепей РНК, были с успехом применены для целей изучения функции белков. Один из первых примеров РНК-интерференции был обнаружен при получении трансгенных растений петунии. Явление РНК-интерференции впервые было обнаружено у круглого червя–нематоды *Caenorhabditis elegans* (кто не знает, сообщаю, что этот червь относится к категории глист, то есть, червей, живущих в кишечнике у млекопитающих).

В 2006 году Э. Файр и К.Мелло, первый и последний автор статьи, опубликованной в журнале Природа (Nature) в 1998 г., получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за работы по изучению РНК-интерференции у нематоды *C. elegans*, опубликованные в 1998 году. Они вводили в клетки одиночные и двойные цепи РНК, комплементарные мНК одного из генов. При введении двойной цепи РНК происходило блокирование специфического, гомологичного ей по нуклеотидной последовательности, гена. РНК-интерференция обнаружена почти во всех эукариотических организмах (за исключением почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*).

Сейчас для удаления продуктов гена из клеток, выращиваемых в пробирке, используют введение в цитоплазму или непосредственно в ядро коротких одиночных или двойных молекул РНК, комплементарным, особым образом отобранным участкам мРНК, которая синтезируется основе выбранного гена. Попадание этих фрагментов ведет к тому, что двойные разделяются на одиночные цепи с помощью белковой машины РИСК, а одиночные цепи действуют непосредственно. Полученные после разделения в РИСК или непосредственно введенные в цитоплазму цепочки РНК, содержащие 20–25 нуклеотидов, приклеиваются (интерферируют) к комплементарным зонам мРНК производной от выбранного гена (139, 191).

Одну из двух цепочек каждого фрагмента называют ведущей или «направляющей». Ведущая цепь специфически связывается с молекулой мРНК и запускает разрезание белком. Такая длина (порядка 20–21 нуклеотидов) двухцепочечных фрагментов РНК увеличивает специфичность приклеивания ведущей цепи к мРНК. Если взять комплементарный участок большей длины, то склеивание займет больше время, а если его сделать короче, то сила сцепления склеенных участков уменьшится (135).

Приклеивание приводит к тому, что зрелая мРНК не может быть использована рибосомой и после долгого стояния отделяется от нее, разрушается с концов РНК-азами, а двойной участок снова попадает в РИСК и снова наша короткая комплементарная РНК оказывается готова к тому, чтобы инактивировать следующую молекулу мРНК. Процесс идет до тех пор, пока все мРНК не будут инактивированы. Тогда короткие цепочки РНК разрушаются РНК-азами и клетка снова может синтезировать мРНК с нашего белка. То есть введение коротких интерферирующих цепей РНК дает временный эффект по блокированию синтеза выбранного белка.

Другим методом является введение в геном с помощью микроинъекции, перфорирования или инфицирования вирусом генов, содержащих комплементарные участки, которые после синтеза незрелой РНК склеиваются друг с другом, образуя шпильки с петелькой на конце (что напоминает теннисную ракетку). Эта шпилька отрезается белками типа Дайсер и нарезается на короткие фрагменты длиной 20–25 нуклеотидов и затем в цитоплазме РИСК разделяет две цепи и образует одиночную цепь, способную приклеиваться к мРНК от выбранного белка. Обычно ген либо просто вводится, либо встраивается в геном так, чтобы он мог быть

активирован особым стимулятором, который вводится в среду, где растут клетки.

Не всегда можно с уверенностью предположить, успеют ли комплементарные мРНК склеиться с короткой РНК или нет, пока ее не захватит рибосома. Насколько сильно наслаиваются склеивающиеся цепи РНК зависит степень нарушения, а также от продолжительности жизни мРНК.

Если длина комплементарной склейки достигает 20 и более нуклеотидов, то прочность склейки становится значительной и склеенные участки не позволяют рибосоме передвигаться вдоль мРНК. Рибосома встает перед местом склейки и затем распадается на две субъединицы. Синтез белка останавливается. После прекращения синтеза белка рибосома распадается и мРНК содержащая склейки, или две склеенные молекулы мРНК становятся жертвами Дайсера и РИСКА. Тем самым блокируется синтез белка. Совершенно не ясно, успеет ли комплементарные мРНК склеиться или нет, пока ее не захватит рибосома. Или же рибосома встает перед местом склейки и затем распадается на две субъединицы.

II.23. НОКАУТЫ ГЕНОВ

Вторым способом, использования способности нуклеиновых кислот интерферировать в местах, где цепи нуклеотидов, комплементарных друг другу, стал метод удаления генов или их мРНК. Используется два подхода: нокаут гена и нокдаун гена. Нокаут гена (англ. gene knockout) — это метод при котором из организма удаляют или делают неработоспособными определенные гены. Для нокаута синтезируют такой же ген или его фрагмент, изменённый так, чтобы продукт гена потерял свою функцию. Для получения нокаутных мышей полученную генно-инженерную конструкцию или химерный ген вводят в эмбриональные стволовые клетки, где конструкция замещает нормальный ген, а измененные клетки имплантируют в бластоцист (ранняя стадия эмбриона) суррогатной матери. У плодовой мушки дрозофилы мутации иницируют в большой популяции, в которой затем ищут потомство с нужной мутацией. Сходным способом получают нокаут у растений и микроорганизмов.

Чтобы встроить ген в кольцевую ДНК, которая чаще всего используется для внедрения гена в клетку, применяют ферменты — рестриктазы и лигазы, также являющиеся полезным инструментом генной инженерии. С помощью рестриктаз ген и кольцевую ДНК

можно разрезать на кусочки. С помощью лигаз такие кусочки можно «склеивать», соединять в иной комбинации, конструируя новый ген, а затем заключая его в ту самую кольцевую ДНК. Кольцевые ДНК, используемые для введения инородного гена в геном, часто называют векторами.

Ученые научились внедрять в клетки гены, которых у них ранее не было. Делается это обычно путем продырявливания плазматических мембран. Через дырки в цитоплазмы поступают гены в составе кольцевой ДНК. В сущности, процесс введения дополнительных генов таков же, как и при нокауте, но существующие гены не замещаются и не повреждаются.

У эукариот (клеток с ядрами) нокаут гена (разрушение здорового гена) производят путём использования феномена гомологичной рекомбинации (обмена нуклеотидными последовательностями) между сравнительно небольшим участком инородной (экзогенной) и клеточной ДНК.

Трансформированные эмбриональные стволовые клетки вносят в зародыш, и полученных химерных животных скрещивают для получения линии мышей, гомозиготных по полученной мутации.

Вектор, используемый для нокаута, несет клонированную последовательность изучаемого гена, с внесенными в нее необходимыми изменениями. Это может быть: внесение стоп-кодона, приводящее к синтезу короткого неактивного пептида; удаление одного или нескольких экзонов; делеция (удаление) промоторной (стимулирующей) области, расположенной перед самим геном; вставка, приводящая к нарушению нормального функционирования гена и любые другие изменения, приводящие к отсутствию функционального продукта изучаемого гена или значительно снижающие его активность. Также в эту последовательность вносится положительный селективный маркер, на основе которого синтезируется белок, делающий несущие его клетки устойчивыми к антибиотикам неомицину и канамицину. Модифицированная последовательность нуклеотидов должна быть окружена с обеих сторон неизменными участками, по которым будет проходить рекомбинация (взаимообмен) с ДНК в хромосоме.

При этом существует вероятность, что рекомбинация пройдет не по исследуемым нами участкам генома, а в любой другой сходной области. Эта проблема решается внесением в векторную

конструкцию маркера отрицательной селекции. Им может служить ген дифтерийного токсина А (DT-A), продукты которых убивают эукариотические клетки. Клетки, в которых взаимообмен (рекомбинация) прошел неправильно синтезируют данный токсический ген и погибают. Остаются лишь небольшое количество клеток, где рекомбинация прошла там, где надо. Как все это делается подробно описано в методических книжках. Я не буду загружать вашу память. Кто хочет, может найти эти сведения в Интернете.

Эмбриональные стволовые клетки мыши впервые получены в 1981 году, что дало возможность для развития работ по инактивации генов. Внесение нашего вектора в эмбриональные стволовые клетки возможно с помощью микроинъекции, химического (помощью липидов или других веществ) или физического (электропорация) кратковременного перфорирования плазматической мембраны, или с помощью заражения клеток вирусом, в геном которого встроен наш вектор. Наиболее экономичными и достаточно эффективными методами внесения экзогенной ДНК в клетку являются электропорация и ретровирусная инфекция. К их достоинствам, в первую очередь, следует отнести возможность одноразово обработать сотни тысяч клеток, которые благодаря системе позитивной-негативной селекции достаточно быстро проходят отбор.

После того, как линия трансформированных клеток получена и поддерживается, их вносят в эмбрион мыши (как правило, на стадии бластулы). Затем содержащий наши клетки химерный зародыш подсаживают в матку ложно беременной самки. Полученную таким образом химеру скрещивают с нормальным, но имеющим отличия (например, цвет) животным, пока не будет получена гомозиготная линия. Результатом будет получение линии животных, гомозиготных по созданной мутации. Не все гены можно инактивировать на стадии зародыша – для них существуют более сложные генно-инженерные методы.

II.24. РОЛЬ СКЛЕИВАНИЯ (ИНТЕРФЕРЕНЦИИ) РНК

Зачем на самом деле нужны механизмы, служащие для процессинга (разрушения) малых РНК? Пока такие гены найдены только у червя (173). Думаю, что механизм по разрушению двойных цепей РНК в клетке был разработан природой для борьбы с гибридизационными осложнениями. Склеивание двух мРНК или внутримолекулярное

склеивание одной мРНК может вести к блокированию синтеза белков в определенных ситуациях, когда сам белок не изменен ни на йоту. Эксперименты на червях лучше всего объясняются с этих позиций.

Гибридизационные мутации накапливаются в экзонах и интронах, которые могут в данный момент не использоваться в данной клетке. Многие гены молчат, но накапливают иммуногенные мутации, которые выявляются иммунной системой. Система РНК-интерференции играет также важную роль в защите клеток от паразитирующих генов и вирусных генов. Считается, что РНК-интерференция является защитным механизмом, предохраняющим клетку от РНК-вирусов и мобильных генетических элементов (транспозонов).

Эксперименты с гибридизацией молекул РНК in situ показали, что реакция не требует нагревания. Следовательно, никаких экранирующих белков по ходу мРНК нет. Кроме того белки, как правило, глобулярные и свернуты. Если молекулу мРНК покрыть глобулярными белками, то вес полученного агрегата становится неподъемным для обычной диффузии (взять картинку длины белка в зависимости от структуры и скрутки). Кроме того, нужна молекулярная машина, которая будет регулировать склеивание и отклеивание белков от мРНК. Система становится очень сложной.

Как защитить мРНК от склеивания? 1. Подбором генотипов так, чтобы там не было генов, которые бы давали склеивающиеся мРНК. Вполне вероятно, что если есть гибридизационное склеивание, то организм нежизнеспособен. Тысячи цветков, зигот, мальков и среди них те, которые гибнут из-за гибридизационных осложнений почти не заметны, т.к. как вид уже хорошо поработал и отобрал гены, которые в геноме не дают гибридизационных осложнений. Эволюция подбирала генотипы, выбраковывая те наборы ДНК, которые при транскрипции давали гибридизационные осложнения. Видимо, изоформы белков нужны для исключения гибридизационных эффектов. Альтернативный сплайсинг тоже нужен для этого.

Эксперименты в короткими молекулами РНК показывают, что в норме осложнений, связанных с гибридизацией нуклеиновых кислот, в клетках одного вида нет. Эволюция миллионы лет подбирала подходящие комбинации нуклеотидов для синтеза белка

внутри вида, так, чтобы не было осложнений, связанных с гибридизацией нуклеиновых кислот.

2. После склейки склеенные мРНК могли бы не выходить из ядра. Такого механизма пока не обнаружили, наоборот, гибридизационные шпильки выходят из ядра.

Гипотеза о том, что в процессе жизни в клетках накапливается большое количество гибридизационных мутаций, но они не проявляются, так как не все гены в данной клетке синтезируются. Это объясняет, почему в одних клетках человека метод интерференции РНК работает, а в других нет.

Моя гипотеза дает также совершенно другое толкование роли малых клейких РНК. Это результат адаптации клеток и организмов к возникновению невидимых мутаций, то есть мутаций, которые никак не сказываются на последовательности аминокислот кодируемого белка, мутаций не только в экзонах, но и в интронах (см. раздел 6.4)

Гипотеза о том, что гибридизация *ин виво* (*in vivo*) играет большое значение в помогает понять, почему очень часто в экспериментах с пересадками генов выявляются так называемые неспецифические токсические эффекты. ДНК, кодирующая внешний белок, может давать токсический эффект из-за взаимодействия с мРНК внутренних белков.

Скорее всего очень часто наблюдаемый так называемый токсический эффект некоторых белков, которые методами молекулярной биологии внедряются в геном лабораторных клеточных линий и половые клетки животных связан с гибридизационным взаимодействием мРНК пересаженного белка с мРНК какого-либо из внутренних белков.

ПРИЛОЖЕНИЕ III. ВНЕГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

III.1. ГОРИЗОНТАЛЬНЫЙ ОБМЕН ГЕНЕТИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ

У одноклеточных и в меньшей степени у многоклеточных организмов имеется так называемый горизонтальный обмен генетическим материалом. У одноклеточных организмов горизонтальный обмен генетическим материалом распространен особенно широко. Бактерии выделяют в окружающую среду

фрагменты своей ДНК, могут поглощать такие фрагменты, выделенные другими бактериями (в том числе и относящимися к совершенно другим видам!), и "встраивать" эти кусочки чужого генома в свой собственный. Одним из первых обнаружил генетические взаимодействия бактерий между собой в процессе их роста выдающийся советский микробиолог профессор С.Г.Смирнов из Ивановского мединститута. Тогда он не нашел понимания и его ученики подвергались атакам во время защит их диссертаций.

Огромное количество вариантов аминокислотных цепей, построенных из 20 аминокислот, делает маловероятным предположение, что природа успела за эти миллиарды лет перепробовать и найти все полезные комбинации. Поэтому думается, что в процесс эволюции произошел отказ от идеи случайного перебора и переход к модульному (блочному) принципу организации биополимеров, и комбинаторному принципу их изменчивости (91) с последующим распространением найденных решений посредством горизонтального переноса генов.

Горизонтальный перенос генетического материала включает следующие механизмы.

1. Целенаправленная передача ДНК одним организмом другому. В полиморфных микробных популяциях активное заимствование чужих генов может оказаться чрезвычайно выигрышной стратегией для микробов, оказавшихся в стрессовой ситуации: при определенных условиях это может быть гораздо выгоднее, чем, например, повышение темпов мутирования. В Интернете я нашел такие примеры: "В геномах 4 видов насекомых и 4 видов круглых червей-филярий обнаружены фрагменты генома вольбахии, причем в одном случае - у *Drosophila ananassae* - геном бактерии оказался вставлен в геном хозяина целиком. Получается, что в ядрах клеток этих мух содержится генетическая информация сразу о двух разных организмах! Многие гены, заимствованные мухой у бактерии, функционируют" (70).

2. Случайный захват клеткой чужой ДНК из внешней среды.

3. Перенос в составе вирусов, плазмид, мобильных элементов.

Мобильные элементы, способные к перемещению внутри одного и того же генома, были открыты в 1951 г Барбарой Мак-Клинтон, за что в 1983 году она получила Нобелевскую премию (92). В своих экспериментах Мак-Клинтон заметила, что перемещение мобильных элементов вело к изменению фенотипа кукурузы. Вирусный перенос генетической информации - это один из способов горизонтального обмена генами, от которого не защищены даже многоклеточные

организмы. Фрагменты ДНК вирусов и транспозонов часто «приручаются» высшими организмами и начинают выполнять полезные функции в геноме. Явление это настолько широко распространено, что для него даже предложен специальный термин – молекулярное одомашнивание.

4. Перенос в симбиотических системах при физическом контакте клеток. Этот перенос особенно выражен у растений, клетки которых соединены плазмодесмами и образуют единый синцитий, то есть их цитоплазмы связаны друг с другом

5. Случайное включение небольших цепей нуклеотидов в ходе починки разрывов ДНК.

6. Половой процесс. Слияние гамет, редукционное деление кроссинговер, обмен кусками у хромосом.

Наука имеет ряд примеров того, как генетический материал, полученный от других организмов был встроен в собственный геном и стал использоваться для собственных нужд. Молекулярные генетики называют такие события молекулярным одомашниванием. Они приведены в блестящей статье Маркова (70).

Один из способов горизонтального обмена генами, от которого не защищены даже многоклеточные, – это вирусный перенос. Известно, что ДНК вируса может встраиваться в геном клетки-хозяина, а потом снова отделяться от него и формировать новые вирусные частицы, которые могут заражать другие клетки. При этом вместе с собственной ДНК вирус может случайно "захватить" кусочек ДНК хозяина и таким образом перенести его в другую клетку, в том числе – и в клетку другого организма. Иногда, когда заражение происходит уже после оплодотворения, во время внутриутробного развития, вирусная инфекция передается потомству и часто возникает ситуация, когда зародыш несет вирусную ДНК не только в соматических, но и в половых клетках, и таким образом белок, кодируемый кусочком ДНК хозяина, передается по наследству (68).

От 4 до 18 процентов генов были получены разными видами микробов путем горизонтального переноса. Горизонтальная передача генов реализуется через различные каналы генетической коммуникации – процессы конъюгации, трансдукции, трансформации, процессы переноса генов в составе векторов – плазмид, вирусов, мобильных элементов. Активный перенос генов может происходить в симбиотических и паразитарных системах, где

есть физический контакт клеток. Наконец, возможно «случайное» включение чужих генов в ходе репарации разрывов ДНК (68).

У прокариот в принципе возможен обмен целыми геномами, что может приводить к превращению одного вида бактерий в другой. В статье Маркова описан следующий эксперимент (69). Недавно выделили генотип из бактерии *Mycoplasma mycoides*, которая вызывает пневмонию у коров. Генотип был очищен от всех примесей и добавлен в культуру бактерий *Mycoplasma capricolum*, возбудителей козьего полиартрита. В донорский генотип были предварительно внесены в качестве меток гены устойчивости к антибиотикам. Эти два вида микоплазм довольно близкие, разошлись они несколько десятков миллионов лет назад, может быть, тогда же, когда разошлись их хозяева – коровы и козы.

Вскоре среди клеток *Mycoplasma capricolum* появились бактерии с признаками *Mycoplasma mycoides*. Обработав культуру бактерий антибиотиком, уничтожили тех микробов, которые не вобрали в себя чужую ДНК. Уцелевшие бактерии оказались по всем признакам представителями вида *M. mycoides*. Один вид бактерий превратился в другой. По-видимому, бактерии «проглатывали» чужую молекулу ДНК, и сначала в них содержались оба генома вместе. Когда такая клетка делилась, одна из дочерних клеток получала генотип одного вида, другая – другого.

У прокариот в принципе есть системы защиты от обмена генетическим материалом с неродственными формами, такие как система рестрикции-модификации. У эукариот есть другие механизмы генетической изоляции, связанные с половым размножением (69).

Существуют интроны 2 типа, производные генома хлоропластов и митохондрий. Они найдены у некоторых бактерий. Это мобильные элементы, которые встраиваются в генотипы. Так, что они тоже могут распространяться горизонтально.

У многоклеточных организмов горизонтальный обмен, по-видимому, играет гораздо меньшую роль. Вместо него развились более совершенные механизмы «перемешивания» наследственной информации, связанные с половым размножением. Половые железы у многоклеточных, особенно высших, действительно ограждены от остального организма особым барьером, практически

непроницаемым для крупных молекул (таких, например, как белки или ДНК).

Захват чужой ДНК важен для некоторых многоклеточных эукариот. В 1978-1979 гг. в Торонто проводилась экспериментальная проверка гипотезы о том, что эволюционно значимая информация передается из хромосом стволовых клеток лимфоидной системы в хромосомы стволовых клеток половых желез через ретровирусы. Положительная передача регистрировалась непостоянно, проявляясь с большой частотой у одного-двух из 10 самцов (111. С. 154).

У многоклеточных организмов "горизонтальный обмен", по-видимому, играет гораздо меньшую роль. Вместо него развились более совершенные механизмы рекомбинирования наследственной информации, связанные с половым размножением. К тому же половые железы у высших многоклеточных действительно ограждены от влияний внешней среды особым барьером, через который могут проникать только очень немногие вещества (в основном это небольшие молекулы).

Половой процесс обычно не рассматривается как вариант горизонтального генетического обмена, хотя суть явления в принципе та же самая: это объединение в одном геноме генов разных организмов. В обоих случаях речь идет, если можно так выразиться, о межорганизменной генетической рекомбинации. Представляется, что появление полового процесса было закономерным результатом эволюции механизмов межорганизменной рекомбинации. Половой процесс отличается от более примитивных механизмов двумя основными чертами: 1) большей избирательностью (то есть смешение генов происходит в основном между близкородственными организмами). Однако и у прокариот, конечно, есть такая избирательность: близкородственные микробы обмениваются генами намного чаще, чем филогенетически удаленные.

Горизонтальный перенос генов можно выявить по ряду показателей. Во-первых, по нуклеотидному составу ДНК. Отличие в нуклеотидном составе отдельного сегмента от остальной части генома является указанием на присутствие "чужих" генов. Во-вторых, по частоте встречаемости в гене определенных кодонов. Третий важный критерий - существенное отличие в положении анализируемого гена на филогенетическом дереве от большинства других генов. О

"чужеродном" происхождении гена может говорить высокая степень его сходства с гомологичным геном из отдаленного таксона при отсутствии подобного гена у близких "родственников".

Многие бактерии способны вводить свою ДНК не только в клетки других прокариот, но и в эукариотические клетки, как показывает пример агробактерии. Агробактерия вводит часть своей ДНК в растительную клетку, что приводит к развитию опухоли растения, в которой бактерия чувствует себя комфортно. Как и другие родственные ей микробы – паразитические альфа-протеобактерии – агробактерия использует для введения своей ДНК или белков в клетки эукариот специальный белковый аппарат. И получается, что агробактерия совершает с растительными клетками нечто похожее на половой процесс. Современная геновая инженерия, по сути дела, также базируется на принципах горизонтального переноса генов.

III.2. МЕТИЛИРОВАНИЕ И АЦЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНОВ

Важным надгенетическим механизмом переноса приобретенных признаков является метилирование (присоединение CH_3 группы) и ацетилирование (присоединение C_2H_5 группы) к гистонам (166). Как я отмечал выше, гистоны – это белки, ответственные за плотную упаковку цепи ДНК в хромосомы. Гистоны могут метилироваться или ацетилироваться (203). Подобные химические изменения гистонов часто приводят к надгенетической передаче наследственной информации. Наследственное изменение структуры хроматина без изменения первичной структуры ДНК называется эпигенетической мутацией.

Не только белки, но и нуклеиновые кислоты и могут быть модифицированы путем присоединения сахаров к их свободным аминогруппам, что ведет к структурной и функциональной перестройке молекул. Когда нуклеотиды ДНК подвергаются неэнзиматическому гликозилированию, то это приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации, а также вызывает повышенную ломкость хромосом.

III.3. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Один из эпигенетических механизмов наследственности связан с метилированием ДНК. Метилирование ДНК — это модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной

последовательности ДНК. В процессе жизнедеятельности к молекулам ДНК в клетках (в том числе и в половых) специальные ферменты "пришивают" метильные группы (-CH₃) к цитозину в составе особого динуклеотида в позиции N5 пиримидинового кольца. Причем к одним генам метильных групп "пришивается" больше, к другим - меньше. Распределение метильных групп по генам (так называемый рисунок метилирования) зависит от того, насколько активно тот или иной ген используется. Получается совсем как с «тренировкой» (упражнением и неупражнением органов), которое Ламарк считал причиной наследственных изменений. Поскольку "рисунок метилирования" передается по наследству и поскольку он, в свою очередь, влияет на активность генов у потомства, легко заметить, что здесь может работать совершенно ламарковский механизм наследования: "натренированные" предками гены будут и у потомства работать активнее, чем "ослабевшие" от долгого неиспользования (68).

Метилирование транскрибируемой части гена не приводит к подавлению его транскрипции (45). Метилирование резко нарушает функцию белков синтезирующих информационную РНК, и это ещё один источник ошибок при синтезе белка. Метилирование снижает скорость и точность копирования информации. Клетка решила и эту проблему создав особые белки деметилаторы. Обычно метилирование выключает данный ген из системы и белок на нем не может синтезироваться. Метилирование ДНК, видимо, сохраняется при делении. На этом основано существование разных клеток и тканей в организме животных. Этот механизм можно рассматривать как часть эпигенетической (когда информация записана не на ДНК) составляющей генома (68).

Особенно широко метилирование ДНК и гистонов распространено у растений и именно оно задействовано в изменении признаков при целенаправленном отборе при выведении сортов (см. ниже). Однако, например, у круглого червя *Caenorhabditis elegans* метилирование цитозина почти не наблюдается, в то время, как у позвоночных обнаружен высокий уровень метилирования — до 1 % (18).

Эксперименты показали, что если пометить ядро соматической дифференцированной клетки в цитоплазму яйцеклетки или цитоплазму, взятую из стволовых клеток, то изменяется уровень метилирования ДНК (238). Метилированная ДНК передается в дочернюю клетку, то есть не мешает удвоению ДНК (231).

Метилирование цистеина и гистонов мешает перепрограммировать геном ядра для начала развития.

Таким образом, метилирование ДНК и гистонов влияет на процесс передачи наследственной информации по пути, в котором участие последовательности нуклеотидов минимально.

Эпигенетическое изменение экспрессии гена, в частности через модификацию гистонов и метилирование ДНК, что влияет на уровень экспрессии генов могут быть одним из последствий склеивания (интерференции) молекул РНК. Причина в том, что если не происходит синтез соответствующего белка, клетка реагирует все большей стимуляцией его синтеза до тех пор, пока не включаются защитные механизмы, ведущие к метилированию РНК.

III.4. ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА

Один из вариантов «эпигенетического» наследования приобретённых признаков основан на взаимной активации и инактивации генов... В активации/инактивации гена могут играть существенную роль как взаимодействие разных хромосом друг с другом, так и расположение гена на внутриядерной территории, запрещающей или, напротив, разрешающей экспрессию гена. Как пишет Марков (68), если мы рассмотрим систему из двух генов, где ген А контролирует синтез белка, одна из функций которого состоит в блокировании работы гена Б, а ген Б, в свою очередь, определяет выработку другого белка, способного «выключать» ген А, то такая система может находиться в одном из двух состояний: либо ген А «работает», и тогда ген Б «выключен», либо наоборот. Допустим, что переход системы из одного состояния в другое может происходить только в результате какого-то особого внешнего воздействия, происходящего довольно редко. То состояние, в котором находится эта «двухгенная» система в клетках матери, будет через яйцеклетку передаваться ее потомству (поскольку сперматозоид содержит пренебрежимо малое количество белков). Если же при жизни матери система переключится в другое состояние, этот признак передастся потомству, родившемуся после «переключения».

Наследуемые в клеточных поколениях активные или неактивные состояния гена, определяемые межхромосомными взаимодействиями или расположением гена в определенном внутриядерном пространстве, носят эпигеномный характер, то есть

они не связаны с изменением нуклеотидной последовательности ДНК и являются обратимыми. Молекулярные механизмы эпигеномного наследования в этих случаях остаются полностью загадочными в отличие от других известных примеров наследуемого переключения активности генов, где существенную роль играют процессы обратимого метилирования ДНК.

Существенную роль во надгенетическом наследовании играют малые молекулы РК, способные через склеивание с цепями нуклеотидов регулировать копирование и передачу наследственной информации. Малые молекулы РНК могут приклеиваться к гену и вызывать его "молчание", блокируя его трансляцию (245).

III.5. ПРИОНЫ

Прионы - это особо упакованные белки нейронов, которые при контакте с таким же белком насильственно его изменяют так, что он приобретает форму приона и получается две прионовые частицы. Прионы имеют сигнальную последовательность, то есть рибосомы, их синтезирующие, прикрепляются к эндоплазматической сети, и специальный якорь для встраивания в плазматическую мембрану со стороны просвета мембранных органелл. После прохода по транспортному пути они оказываются на внешней стороне плазматической мембраны. В результате мутации или попадания приона извне, информация, связанная с трехмерным строением прионов, передается путем контакта белков и никак не связана с ДНК. При контакте клеток возможен контакт здорового и поврежденного белка приона и перенос информации с белка приона на одной плазматической мембране на здоровый белок, расположенный на другой плазматической мембране и тем самым распространения заражения. Ферменты клеток ни в лизосомах, ни во внеклеточном матриксе не могут резать прионы. Получается инфицирование и распространение токсического белка без всякого участия генов (143). Подобный тип наследования обнаружен для неких факторов в цитоплазме дрожжей. В данном случае возникает цитоплазматический тип наследования как в случае с пластидами и митохондриями. При прионном типе наследования белки не изменяют код ДНК, а лишь служат переключателями функционального состояния белковой системы.

Сверхэкспрессия белков, предшественников прионов, у мышей вызывает спонтанное появление прионных белков в цитоплазме клеток. Следовательно, прионизация – процесс вероятностный (42).

Итак, в передаче наследственной информации широко задействован не только геном и не только генетические системы митохондрий и пластид (в растениях) но и другие, не связанные напрямую с геномом механизмы.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV. КЛОНИРОВАНИЕ ДОЛЛИ

О том, что концепция программы развития точнее отражает механизмы наследования, чем концепция гена, говорит и судьба овечки Долли. Долли (англ. Dolly) — самка овца, первое млекопитающее, успешно клонированное из клетки другого взрослого существа. Эксперимент был поставлен в Великобритании (Roslin Institute, Мидлоттиан, Шотландия), где она и родилась 5 июля 1996 года. Клонирование произвела группа учёных, возглавляемая Я. Уилмутом и К.Кэмпбелом. Пресса объявила о её рождении лишь через 7 месяцев — 22 февраля 1997 года (237). Прожив 6,5 лет, овца Долли умерла 14 февраля 2003 года.

Однако Уилмут и Кэмпбелл не были первыми. Возможность клонирования эмбрионов позвоночных впервые была показана в начале 50-х годов в опытах на амфибиях. Первый успех в индуцировании эмбрионального развития высшего организма путем пересадки ядра в яйцеклетку был получен американскими исследователями Бриггсом и Кингом в 1952 г. (137). Бриггс и Кинг разработали микрохирургический метод пересадки ядер эмбриональных клеток с помощью тонкой стеклянной пипетки в лишенные ядра (энуклеированные) яйцеклетки. Они получили лягушку из соматического ядра, пересаженного в яйцеклетку. Бриггс и Кинг в 1952 г. пересадили ядро из клетки кишечного эпителия в яйцеклетку лягушки, лишенную ядра. Получился организм. Но здесь случились странности. Если ядро эпителиальной клетки бралось от взрослой лягушки, то новая особь останавливалась в своем развитии на уровне головастика. Если ядро бралось от головастика, то получалась взрослая лягушка (231). По сути, они были первооткрывателями, а не создатели Долли. Но более воспроизводимые результаты были чуть позже получены Гёдоном (164).

Большой вклад в эту область внес английский биолог Гёдон (164). Он первым в опытах с южноафриканскими жабами *Xenopus laevis* в качестве донора ядер использовал не зародышевые клетки, а уже вполне специализировавшиеся клетки эпителия кишечника

плавающего головастика (162). Ядра яйцеклеток реципиентов он не удалял хирургическим путем, а разрушал ультрафиолетовыми лучами. В большинстве случаев реконструированные яйцеклетки не развивались, но примерно десятая часть их образывала эмбрионы. 6,5% из этих эмбрионов достигали стадии бластулы, 2,5% – стадии головастика и только 1% развился в половозрелых особей. В последующих работах как сам автор, так и многие другие исследователи не смогли подтвердить данные этих первых опытов.

Позже Гёдон модифицировал эксперимент (163). Поскольку большинство реконструированных яйцеклеток (с ядром клетки кишечного эпителия) погибают до завершения стадии гастролы, он попробовал извлечь из них ядра на стадии бластулы и снова пересадить их в новые энуклеированные яйцеклетки (такая процедура называется “серийной пересадкой” в отличие от “первичной пересадки”). Число зародышей с нормальным развитием после этого увеличивалось, и они развивались до более поздних стадий по сравнению с зародышами, полученными в результате первичной пересадки ядер.

Таким образом, во многих работах показано, что в случае амфибий донорами ядер могут быть лишь зародыши на ранних стадиях развития. Опыты с амфибиями показали, что ядра различных типов клеток одного и того же организма генетически идентичны и в процессе клеточной дифференцировки постепенно теряют способность обеспечивать развитие реконструированных яйцеклеток, однако серийные пересадки ядер и культивирование клеток *in vitro* (в пробирке) в какой-то степени увеличивает эту способность.

Некоторые авторы называют подобные эксперименты клонированием амфибий, хотя правильнее называть их клонированием эмбрионов амфибий, так как в этом случае мы размножаем бесполом путем не взрослых животных, а зародышей.

Сама по себе идея клонирования Долли была проста – берется яйцеклетка того же самого вида и в нее пересаживается ядро соматической клетки (141, 237). Ядро клетки молочной железы было пересажено в яйцеклетку, у которой было удалено ее собственное ядро. Было проведено 277 экспериментов и все неудачные, кроме последнего. В процессе «создания» Долли, в 277 яйцеклеток были перенесены ядра, взятые из вымени животного-донора. Из них образовалось 29 эмбрионов, один из которых,

Долли, выжил. Успешным был как раз тот эксперимент, где клетки молочной железы содержались в условиях резкой нехватки питательных веществ, что вызвало почти что апоптотическую (когда клетка убивает сама себя) трансформацию ядра.

В популярной литературе имеются искажения того, что на самом деле было сделано. Например, считается, что из яйцеклетки второй "мамы" было удалено ядро. Вместо него в яйцеклетку поместили ядро из клетки молочной железы "мамы" номер один. Полученный гибрид пересадили в матку третьей приемной "мамы". Рожденная от нее Долли явилась точной генетической копией первой овцы. Здесь все три утверждения не верны. 1. Поместили не одно ядро, а слили клетки. Для Долли, однако, не стали пересаживать ядро, а просто индуцировали слияние яйцеклетки с соматической клеткой, которая долгое время подвергалась голоданию, с помощью электрического импульса. Если пересаживать только ядро, то надо было добиваться пересадки и центриоли (182). При этом клетки культивировали в среде с резко пониженной концентрацией сыворотки крови, видимо, клетки при этом готовились к апоптозу (самоубийству). Тем самым моделировалось поведение ДНК в сперматозоиде. 2. Скорее всего, в качестве источника ядра была взята не соматическая клетка от животного, а стволовая клетка из молочной железы взрослой овцы и уже из нее произошла та клетка, которую использовали после долгого выращивания в культуре клеток. 3. Долли – это не точная генетическая копия, а результат взаимодействия точно того же набора нуклеотидов, что и у первой генетической мамы, и наследственных факторов цитоплазмы от второй мамы – продуцента яйцеклетки.

Не правильно журналисты описывают и приоритеты. Первым ученым, который в 1986 г. опубликовал результаты клонирования млекопитающих, был эмбриолог С.М. Уиллэдсен (236). Он предложил вместо клеток раннего эмбриона, куда раньше пересаживались ядра соматических клеток при создании клонов, использовать яйцеклетку (235).

До клонирования Долли уже предпринимались попытки создать полноценные клоны. Среди них — овцы Мэган (англ. Megan) и Морэг (англ. Morag), созданные той же группой исследователей из эмбриональных клеток (а не клеток взрослых животных). Статья о них была опубликована в журнале Природа (Nature) в 1996 г. (141). Вскоре после Долли из клеток взрослых животных удалось вырастить мышь, козу, свинью, корову, кошку.

Работа с реконструированными яйцеклетками крупных домашних животных, коров или овец, идет несколько по-другому. Их сначала культивируют не *in vitro*, а *in vivo* – в перевязанном яйцевом овец – промежуточного (первого) реципиента. Затем их оттуда вымывают и трансплантируют в матку окончательного (второго) реципиента – коровы или овцы соответственно, где их развитие происходит до рождения детеныша. Уилэдсен предложил заключать реконструированные яйцеклетки в агаровый цилиндр, который он затем трансплантировал в перевязанный яйцевод овцы (235). Культивирование соматических клеток в среде с резко пониженным содержанием сыворотки крови оказалось несущественным элементом метода (231).

Далее метод включает следующие этапы (231). 1. Удаление ядра из яйцеклетки с помощью микропипетки. 2. Внедрение в цитоплазму оставшейся яйцеклетки ядра соматической клетки (сейчас принята другая методика, которая оправдала себя в случае с Долли – соматическая клетка с помощью микроманипулятора помещалась под блестящую оболочку и затем под воздействием электрического импульса обеспечивалось ее слияние с яйцеклеткой). 3. Активация полученной зиготы с целью стимулировать ее деление. Для этого на зиготу воздействуют таким образом, чтобы вызвать повышение концентрации ионов кальция в ее цитоплазме. Кроме того с помощью лекарств блокируется синтез белков. 4. Культивирование в пробирке начавшего делиться эмбриона. 5. Подсадка эмбриона суррогатной матери.

Если при манипуляциях с яйцеклеткой сохраняется ее блестящая оболочка, состоящая из внеклеточного вещества, то соматическая клетка просто внедряется в пространство между плазматической мембраной безъядерной яйцеклетки и блестящей оболочкой и затем вызывается с помощью определенного электрического импульса слияния яйцеклетки и соматической клетки. Затем повышают содержание ионов кальция в цитоплазме зиготы и добавляют блокаторы синтеза белка. Эти два стимула достаточны для того, чтобы заставить зиготу делиться (дробиться).

Проверка способности ядер разных соматических клеток (взятых от разных тканей, а их около 200 у человека) обеспечивать создание после пересадки в лишнюю ядра яйцеклетку создание целого организма обнаружила, что только около 12 тканей из 200

обладают этими свойствами, то есть их ДНК дифференцирована (изменена в процессе созревания) обратимо (231).

Пока выход положительных результатов очень невелик. Поскольку в серии опытов с клетками молочной железы из 277 реконструированных яйцеклеток был получен только один живой ягненок, то это говорит об очень низкой результативности такого рода экспериментов (0,36%). Что касается этической стороны дела, клонирование человека вызывает еще больше возражений. Во-первых, становление человека как личности, базируется не только на биологической наследственности, оно определяется также семейной, социальной и культурной средой. При клонировании индивида невозможно воссоздать все те условия воспитания и обучения, которые сформировали личность его прототипа (донора ядра).

С момента рождения Долли биологи создали массу самых разнообразных зверей. В 2009 году на свет появились "копии" буйвола, козы и верблюда. В Америке клонирование собак вообще поставили на поток. Но, по сути, Долли не является клоном. Клоном является группа организмов, имеющих идентичный геном, после бесполого размножения от одного предшественника. Долли имеет другие генетические факторы цитоплазмы, не такие как ее генетическая мама, от которой взято соматическое ядро. Долли – это генетическая копия.

IV.1. ДОЛЛИЕВЫ ПРОБЛЕМЫ

Опыты на Долли показали, что геном млекопитающих не подвергается необратимым изменениям во время клеточной и тканевой дифференцировки и эмбрионального развития. Цитоплазма обычной клетки не может обеспечить развития целого организма (231, 238), а у растений может, но нужны направители и индукторы в виде гормонов или других клеток. Но главным лимитирующим фактором является видовая специфичность. С яйцеклетками, взятыми от другого вида животных клонирование не получается. Другой вид, даже с тем же числом хромосом, видимо, не работает, так как там цитоплазматические факторы не прошли тест на "негибридизационность", как это делается во время видообразования. Кроме того однотипные гены у другого вида могут располагаться в разных хромосомах.

Однако сам по себе метод вызывает множество вопросов. Конечно, при этих очень грубых манипуляциях с яйцеклеткой теряется часть цитоплазмы яйцеклетки, при удалении ядра яйцеклетки остается часть ее ДНК или наоборот засасывается в микропипетку и удаляется избыточная часть цитоплазмы яйцеклетки. Куски оставшейся ДНК могут захватываться в новые ядра, которые формируются во время деления, а точнее дробления, оплодотворенной яйцеклетки, которая после оплодотворения носит название зиготы. Это потом ведет к нарушениям в реализации программы развития. В яйцеклетке остается масса мРНК от прошлого хозяина. Здесь возможна молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот. В яйцеклетке остается белковая наследственность от предыдущего животного. Именно этим, по-видимому, объясняется очень малая воспроизводимость получения гибридов млекопитающих из соматических клеток.

По сути, долгое время (277 опытов) авторы искали соматическую клетку, которая пройдет фильтр эмбриогенеза. Все остальные не прошли, комбинация генов оказалась нежизнеспособной из-за накопления невидимых или видимых, то есть затрагивающих жизненные функции белков мутаций. Исследователи брали ядро из соматической клетки после ее долгого голодания (старвации), когда из-за отсутствия питательных веществ (неблагоприятных факторов), видимо, вся ДНК оказывалась спирализированной, как в ядре сперматозоида. Только тогда система реагировала на условия яйцеклетки, где после внедрения ядра со спирализированной ДНК, вся ДНК "расспирализировалась" и гены проверялись на соответствие друг другу. Если хотя бы одна часть из-за метилирования ДНК не спирализировалась, то этот участок избегал контроля и мешал развитию, или же вообще исключался и клетке не хватало части генов, который был заключен в данном участке.

Долли быстрее состарилась и объяснения этому феномену у генетиков нет. Одной из возможных причин могут быть гибридизационные осложнения, связанные с комплементарным склеиванием мРНК. Гибридизационный механизм легко объясняет преждевременное старение Долли. Старение овечки Долли могло быть вызвано мутациями, которые не нарушали состав белковых молекул, но нарушали функцию мРНК. Тот факт, что овечка Долли быстро состарилась, как раз и говорит о том, что соматические клетки накопили массу мутаций, которые не изменили ни одного признака, но ускорили старение. То есть овечка Долли ещё раз показала огромную роль эпигенетических факторов в наследовании.

Недавно было продемонстрировано (181), что мыши женского пола, появившиеся на свет при помощи комбинации двух материнских генов без отца, живут значительно дольше, чем нормальные мыши с комбинацией материнских и отцовских генов. Мыши, не имевшие отцовских генов были выращены из клеток, геном которых формировался из полностью созревшей яйцеклетки одной мыши и из нерастущей яйцеклетки новорожденной мыши. Мышь, порожденная с помощью оплодотворения мыши модифицированными генами другой женской особи, прожила в среднем на 186 дня дольше, чем мышь, возникшая при помощи нормальной комбинации женских и мужских генов. Средний срок жизни мышей, использовавшихся в исследовании, составляет 600-700 дней, то есть, модифицированная мышь прожила практически на треть дольше, чем обычная. Одной из интерпретаций данного эксперимента может быть утверждение, что не мужские гены плохи, а хороши гены, взятые у новорожденной особи.

ПРИЛОЖЕНИЕ V. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ

Транспорт веществ в клетке является центральным процессом, объединяющим многие клеточные события и поэтому я надеюсь, что его описание будет полезно не только для иллюстрации того факта, что связь между геном и признаком опосредована множеством ступеней и белковых систем, но и представит интерес для тех, кто просто интересуется биологией клетки. Тем более, что изложенные в российских учебниках сведения о том, как этот процесс организован в клетке, уже значительно устарели. Большинство сведений, которые были использованы при написании данного раздела, я взял из новейшей книги Миронова и Павелки про пластинчатый аппарат Гольджи и внутриклеточный транспорт (200). Кроме того я пользовался имеющимися русскоязычными работами (8, 76, 104, 105, 110).

В клетке существует несколько транспортных путей для активного перемещения клеточных органелл от одного места в клетке к другому. Они основаны на работе микротрубочек и актиновых микронитей, состоящих из белка актина и взаимодействующих с белком миозином. Микротрубочки – это как бы канаты, которые постоянно полимеризуются, а потом снова распадаются на отдельные первичные кирпичики-блоки. В виде канатовидных полимеров они используются в качестве рельс для передвижения

по ним специальных моторных белков с прикрепленными к ним органеллами или агрегатами белков.

Микротрубочки и актиновые нити могут служить для перемещения органелл, например, митохондрий, пластид, пигментных гранул и др. в ответ на внешние стимулы. Кроме того они задействованы в перемещении синтезированных или поглощенных извне белков и липидов в те места, где они подвергаются конечной обработке, выполняют свои функции или выделяются в окружающую клетку среду (Я здесь не касаюсь поглощения веществ клеткой путем их диффузии через плазматическую мембрану). Эта часть транспортных путей и называется секреторными транспортными путями.

Липиды, большая часть белков, интегрированных в липидные мембраны, белки, которые клетка выделяет во окружающую среду, а также белки, которые остаются в просвете органелл, синтезируются в эндоплазматической сети. Среди белков, которые могут покинуть пределы эндоплазматической сети, можно выделить так называемые растворимые "просветные" (то есть располагающиеся внутри просвета) белки, мембранные белки, то есть белки, у которых один из участков располагается внутри липидного двойного слоя, а также белки, ассоциированные с мембраной эндоплазматической сети со стороны внутреннего просвета. Кроме того со стороны цитоплазмы к мембранам эндоплазматической сети могут приклеиваться белковые молекулы, которые синтезированы в цитоплазме, на рибосомах, которые не были присоединены к эндоплазматической сети.

При этом часть растворимых и мембранных белков не может покинуть эндоплазматическую сеть. Это либо белки, которые предназначены для обеспечения работы самой эндоплазматической сети, либо белки, не отвечающие критериям качества сборки. У первых из них есть специальные механизмы для того, чтобы задерживаться здесь – они не покидают ее пределы, так как у них есть сигналы, которые либо ведут к возврату молекулы, если она покинула пределы сети, либо к приклеиванию к другим белковым агрегатам или другим нетранспортируемым структурам, включая липидные мембраны. К таким белкам относится, например, белок Сек61 и другие ассоциированные с ним мембранные и растворимые люминальные (находящиеся в просвете и не имеющие связей с мембраной) белки, которые обеспечивают проникновение белков, синтезированных на мембранно-ассоциированных рибосомах, в

просвет вакуолей и трубок эндоплазматической сети. Обычно белки, функционирующие на уровне эндоплазматической сети, образуют агрегаты с участием ионов кальция или имеют механизмы, которые обеспечивают возврат белков, если эти белки выходят из эндоплазматической сети.

Некоторые белки удерживаются в эндоплазматической сети и аппарате Гольджи в качестве постоянных компонентов. Белок-рецептор SRP встречается только в мембране эндоплазматической сети, а ферменты, обрабатывающие, олигосахариды, расположены только в мембранах определенных цистерн Гольджи и т.д. Это связано с наличием специальных сигналов сортировки для каждого этапа продвижения продукта через эндоплазматический ретикулум и АГ. Каждый постоянный компонент эндоплазматической сети, АГ, других органелл по ходу секреторного и эндоцитозного пути должен иметь специальный сигнал, отвечающий за его сохранение в этом компоненте мембраны эндоплазматической сети и каждого типа цистерн АГ должны иметь специальные механизмы для сохранения своей уникальности. Сигналы могут быть двух типов, удерживающие и возвращающие. В первом случае белок прикрепляется к какой-нибудь структуре, или использует какое-нибудь свойство данного участка органеллы для того, чтобы из него никуда не двигаться. Во втором случае, белок использует механизмы, обеспечивающие его возврат назад - рециклирование.

Наконец, молекула белка может покинуть пределы эндоплазматической сети только после того, как она прошла контроль правильности своей трехмерной упаковки (что часто включает такие начальные этапы как N-гликозилирование с образованием цепочки моносахаров и ее последующим частичным обрезанием). Если молекула не отвечает критериям качества, то она задерживается в сети.

V.1. ТРАНСПОРТ МЕЖДУ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТЬЮ И АППАРАТОМ ГОЛЬДЖИ

На участке транспорта от эндоплазматической сети к аппарату Гольджи можно выделить три этапа: 1) собственно выход из эндоплазматической сети, 2) централизация и доставка к аппарату Гольджи и 3) вход в него.

Для того чтобы выйти из эндоплазматической сети, белки и липиды используют так называемые места выхода из эндоплазматической

сети. Эти участки выхода имеют своеобразное строение. В области выходов из эндоплазматической сети имеются так называемые «тубулярно-везикулярные кластеры» (200). Это совокупность трубчатых и везикулярных структур. На цистерне (в наших аналогиях – макаронине) гранулярной (покрытой рибосомами) эндоплазматической сети имеются мембранные почки. Рядом находятся несколько анастомозирующих трубок и пузырьков. Пузырьки довольно редкие. Они имеют диаметр 60–70 нм и, как правило, их мембрана не имеет выраженного белкового покрытия.

Трубки часто содержат локальные сферические расширения. Иногда на цистерне макаронины, то есть эндоплазматической сети, образуется мембранная почка. Эта почка имеет хорошо заметное под электронным микроскопом белковое покрытие. Покрытие формируется коатомером-2, образует сплетение типа такого, что было на советской сетке-авоське, сплетенной из веревок. Только отверстия, образуемые покрытием, шестиугольные и пятиугольные. Если мячик поместить в такую авоську и положить на стол, то он будет похож на подобную мембранную почку, на которой имеются выступающие перемычки, образующие сетчатый рисунок на поверхности мяча. Рисунок веревок состоит из шестиугольников и пятиугольников, что соответствует рисунку футбольной камеры.

V.2. МЕХАНИЗМЫ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ ПРИ ВЫХОДЕ ИЗ ЭР

Для увеличения эффективности работы системы перед выходом из эндоплазматической сети мембранные белки подвергаются концентрированию. Все экспортируемые из эндоплазматической сети мембранные белки делятся на такие, которые подвергаются концентрированию на выходе из эндоплазматической сети и те, что концентрированию не подвергаются или этот процесс происходит уже в аппарате Гольджи.

Одним из неперемных условия для эффективного концентрирования мембранных белков в эндоплазматической сети является их способность образовывать димеры или тримеры, то есть склеиваться попарно или по трое. Склеивание происходит, как правило, в области того участка белка, который обращен в просвет вакуоли эндоплазматической сети (то есть внутрь нашей макаронины). Та же часть аминокислотной цепи, которая обращена в цитоплазму имеет небольшие участки, которые способны приклеиваться к мелким единицам, образующим коатомер-2.

Коатомер-2 составлен из 5 субъединиц, 4 из которых в свою очередь попарно склеены. Сек23 склеен с Сек24. Сек13 склеен с Сек31. В приклеивании экспортируемого белка к коатомеру 2 участвует небольшой белок Саp1п, который способен гидролизировать (расщепить) ГДФ. Он бывает в двух состояниях: 1) когда к нему приклеена ГДФ, 2) когда к нему приклеена АТФ. В первом случае он не приклеивается к мембране. Во втором его трехмерная структура изменяется и он стремится приклеиться к мембране эндоплазматической сети. После его приклеивания к мембране он также склеивается с парой Сек23–Сек24, а та, в свою очередь, присоединяется к нашему экспортируемому мембранному белку.

Приклеивание экспортируемого мембранного белка к комплексу, состоящему из Саp1п и Сек23/24, ведет к тому, что последняя белковая пара склеивается также с парой Сек13–Сек31. Образуется линейный гетерополимер, состоящий и следующей цепи разнородных мономеров: белок/Саp1п/Сек23/Сек24/Сек13/Сек31. Сек31 может приклеиваться к другой такой же цепи. В результате образуется полимер, который не только состоит из разных белков, но так же, как нитка при прошивании ткани, ныряет туда и обратно через мембрану: просветная часть нашего белка – трансмембранный участок (проход через мембрану) – участок, смотрящий в цитоплазму – Саp1п – Сек23 – Сек24 – Сек13– Сек31 – Сек31– Сек13 – Сек24 – Сек23 – Саp1п – цитоплазматический участок – трансмембранный участок (обратный проход через мембрану) – просветный участок – (где имеется склеивание двух молекул нашего белка) просветный участок – трансмембранный участок и т.д. В результате экспортируемые мембранные белки оказываются включенными в эти длинные полимеры, которые могут ветвиться. Тем самым мембранные белки подвергаются концентрированию.

Возникающие гетерополимеры и приводят к тому, что экспортируемые мембранные белки концентрируются в месте выхода из эндоплазматической сети. Сходным образом осуществляет концентрирование белков-СНАРЕ. Таким образом, белки СНАРЕ и экспортируемые белки в зонах выхода из эндоплазматической сети имеют более высокую концентрацию, чем в остальных участках эндоплазматической сети.

Когда наш белок сконцентрирован, начинается процесс удаления покрытия. При этом пара: Сек13–Сек31 активирует пару

Сек23–Сек24. Она в свою очередь активирует Сар1p, который без этой активации может гидролизировать ГТФ, но делает это очень и очень медленно. В результате Сар1p отщепляет фосфорный остаток от ГТФ, лишается способности заякориваться в мембране и все покрытие распадается и отщепляется от мембраны. Но наш белок уже сконцентрирован в сравнительно изолированной мембранной структуре, что мешает его обратной диффузии в цистерны эндоплазматической сети.

V.3. КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ РАСТВОРИМЫХ СЕКРЕТИРУЕМЫХ И ЛИЗОСОМНЫХ БЕЛКОВ.

Несколько по-другому происходит концентрирование растворимых секретиремых белков или проферментов лизосом, предназначенных для переноса в лизосомы. Как же достигается концентрирования растворимых белков, предназначенных на экспорт из эндоплазматической сети?

Секретиремые белки и ферменты лизосом имеют сигнальную последовательность, которая отрезается при проходе цепи аминокислот через мембрану эндоплазматической сети. Затем растворимые белки либо получают свои моносакхаридные цепочки, либо нет и свертываются в глобулярные или овоидные структуры так, чтобы убрать внутрь гидрофобные аминокислоты и обеспечить наиболее оптимальное выполнение функции данным белком. После контроля правильности упаковки они получают возможность выйти из эндоплазматической сети.

Как и в случае мембранных белков, секретиремые просветные белки могут концентрироваться на уровне выходов из эндоплазматической сети или на уровне аппарата Гольджи. Например, такие как белки, секретиремые клетками печени альбумин и альфа-анти-трипсин, не концентрируются существенным образом на уровне выходов из эндоплазматической сети, но концентрируются во время прохода через аппарат Гольджи. Напротив, белки амилаза или химотрипсиноген концентрируются как на уровне выхода из цитоплазматической сети, так и на уровне аппарата Гольджи.

Концентрирование секретиремых белков и предшественников ферментов лизосом основано на особенностях физико-химических свойств данных белков. Суть концентрационного механизма с помощью закисления раствора можно проиллюстрировать, если

вспомнить, как устроен белок. Как известно, белок состоит не только из нейтральных аминокислот, но также из большого количества аминокислот несущих отрицательный или положительный заряд в водной среде. Если в среду добавить избыток протонов, то некоторое время рН среды меняться не будет, поскольку избыток протонов вначале будет поглощаться отрицательными зарядами белка, которые тем самым нейтрализуются. Именно поэтому белки обладают свойствами буфера.

Разные белки имеют разное содержание аминокислот, которые содержат щелочные и кислотные группировки. Если в цепи больше аминокислот со щелочными группировками, то белок имеет свойства щелочи, если больше аминокислот с кислотными группировками, то белок имеет свойства кислоты. Гистоны очень щелочные белки, поэтому они и прочно связываются с нуклеиновыми кислотами. Напротив, большая часть цитоплазматических белков имеет кислотный характер. Эту разницу использует клетка для концентрирования данных белков в переносчиках, которые функционируют на участке трассы эндоплазматическая сеть – пластинчатый аппарат Гольджи.

Нейтрализованные белки могут агрегироваться в растворе с низким рН. Другим механизмом концентрирования может быть кальций, концентрация которого в эндоплазматической сети и особенно в просвете цистерн аппарата Гольджи существенно повышена. В таком случае, концентрирование белков на выходе из эндоплазматической сети может быть легко объяснено с помощью концентрирования мембранных белков-насосов протонов в местах выходов из эндоплазматической сети. Поскольку каждый данный белок имеет свое значение pI , точки при которой он становится нейтральным, то можно предположить, что разные белки имеют разную чувствительность к разным значениям рН. Одни начинают агрегировать уже при минимальном закислении раствора, другие требуют более значительного снижения рН.

Начальная стадия концентрирования белков в соответствии с механизмом рН-зависимого агрегирования происходит в специальных участках эндоплазматической сети, расположенных рядом с трубчатыми сплетениями или непосредственно в них. В этих зонах с помощью коатомера-2 концентрируются белки-переносчики протонов. Коатомер-2 выполняет поэтому не только функцию концентратора мембранных белков (двоек-

диметров или троек-тримеров), но и участвует в концентрировании в зоне выходных мест также таким белков, как ионные насосы.

С помощью энергии макроэргов протоны накачиваются этими белками-насосами в просвет данного участка эндоплазматической сети. Если же в зоне выхода из эндоплазматической сети поставить насос, который прокачивает ионы водорода из цитоплазмы в просвет вакуоли, то в просвете вакуоли будет чуть большая кислотность. Поэтому белки, содержащие больше кислотных остатков, будут здесь осаждаться, то есть концентрироваться, особенно если вход в зону с кислой средой очень узкий и пропускающий только белки в мономерной форме и не пропускающий их, если они образуют более крупные агрегаты. Например, альбумин, наиболее распространенный белок крови, имеет тенденцию к агрегации в кислой среде и он поэтому концентрируется в дисках пластинчатого аппарата Гольджи. То же самое происходит с коллагеном, основным белком соединительной ткани.

Закисление среды ведет к снижению отрицательного заряда секреторируемых белков и их агрегации в просвете данного сегмента цистерны эндоплазматической сети или трубчатого сплетения. Затем данный участок вычленяется из цистерны эндоплазматической сети и превращается в переносчик готовый к транспорту по направлению к аппарату Гольджи. Экспортируемый белок оказывается в почти готовых мембранных переносчиках, вагончиках, которые затем должны доставляться к пластинчатому аппарату Гольджи.

Итак, на уровне мест выхода происходит коатомер-2 зависимое прямое концентрирование мембранных белков и непрямое, с участием ионных насосов, концентрирование некоторых растворимых белков. Часть белков на местах выхода не концентрируется, они концентрируются уже в области пластинчатого комплекса. Концентрация экспортируемых белков внутри переносчиков имеет большой биологический смысл – концентрирование мембранных белков в переносчиках резко увеличивает эффективность транспорта и позволяет клетке не возить воду.

V.4. ВЫХОД ИЗ ЭР

Итак, мы оставили наш созревающий переносчик–вагончик, который содержал повышенную концентрацию растворимых и мембранных белков, около выхода из эндоплазматической сети. После того, как экспортируемый белок сконцентрируется в области выхода из эндоплазматической сети, образуются зрелые переносчики. Они имеют форму либо дисков, либо уплощенных цилиндров неправильной формы. Их особенностью является большая, чем в других вакуолях остальной эндоплазматической сети, концентрация экспортируемых белков. Кроме того в переносчиках происходит концентрирование белков СНАРЕ, ответственных за слияния органелл секреторного пути. После завершения созревания переносчика от него отщепляется коатомерное–2 покрытие. После концентрирования и созревания наш переносчик готов к отправке в сторону аппарата Гольджи.

Если пластинчатый аппарат Гольджи располагается недалеко от созревшего переносчика, то велика вероятность, что расположенные на переносчике и на ближайшей части дисков пластинчатого комплекса белки СНАРЕ дотронутся друг до друга во время их свободной диффузии и склеятся. После этого начинается скручивание этих четырех молекул, образующих так называемый комплекс СНАРЕ (см. ниже). Если же аппарат Гольджи располагается в центре клетки, а переносчики формируются на периферии, то требуется централизация переносчиков. Для этого клетка имеет специальные механизмы.

В области аппарата Гольджи имеется особое трехмерное сплетение, образованное из анастомозирующих между собой трубок. Когда аппарат Гольджи отдыхает, данное трубчатое сплетение отсоединяется от стопки дисков, напротив, когда пластинчатый комплекс активно функционирует, то часть тубулярного сплетения становится плоской и в виде резко перфорированного диска приклеивается к начальному (цис) полюсу стопки дисков. Данное трубчатое сплетение содержит внедренные в свою мембрану моторные белки: кинезин и динеин. Первый, используя энергию гидролиза АТФ, может двигаться по микротрубочкам от центра к периферии. Вторым, используя тот же принцип, может двигаться наоборот, от периферии к центру. Для того, чтобы осуществить централизацию вагончиков, то есть доставить белок к центру клетки, необходимо какое-то мембранное слияние.

Используя этот моторный белок, кинезин трубчатое сплетение, расположенное в начала пластинчатого комплекса (так называемая

сеть на цис стороне), посылает трубчатые выросты в сторону созревшего переносчика. Эти трубки на своем слепом конце содержат увеличенную концентрацию SNARE. Попадая в переносчик, который расположен, как правило, около микротрубочки, растущие мембранные трубки сливаются с ним и тем самым доставляют на его мембрану динеин. Теперь динеин активируется на мембране переносчика и тащит переносчик по направлению к пластинчатому комплексу, как бы шагая по микротрубочке с помощью энергии АТФ.

Постепенное созревание переносчика на эндоплазматической сети может приводить к тому, что он присоединяет к своей мембране специальный белковый комплекс, включающий моторный белок динеин, который с участием гидролиза АТФ быстро перемещает мембранный переносчик вдоль микротрубочки по направлению к центросоме, вокруг которой расположен пластинчатый комплекс. При этом связь переносчика с цистерной эндоплазматической сети может не прерываться, что ведет к вытягиванию вслед за данной органеллой тонкой мембранной трубочки эндоплазматической сети, которая может существовать какое-то время и после прибытия переносчика к аппарату Гольджи. Это объясняет, почему в ряде работ обнаружена прямая мембранная связь между эндоплазматическим ретикуломом и пластинчатым комплексом. На сверхбыстро замороженных, а затем замещенных в замороженном состоянии клетках были убедительно продемонстрированы непрерывные соединения между эндоплазматическим ретикуломом и пластинчатым комплексом.

Скорость перемещения переносчиков от эндоплазматической сети к АГ составляет около 1 мкм/с, причем перемещение часто осуществляется возвратно-поступательно с преобладанием суммарного перемещения к аппарату Гольджи. Прибыв к АГ, переносчик сливается с цистернами средней части этого пластинчатого комплекса. Тем самым переносчик доставляется к пластинчатому комплексу. Здесь он сливается с самым начальным (ближе к цис стороне) диском. Слияние обеспечивается тем фактом, что переносчик содержит увеличенную концентрацию белков SNARE.

V.5. СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА БЕЛКОВ ЧЕРЕЗ АГ

Сформированный переносчик сливается с трубчатой сетью, расположенной на цис-стороне стопки пластинчатого комплекса и

оказывается включенным в состав этой сети. После слияния с другими мембранами цис-сплетения, экспортируемые белки оказываются в цис-тубулярное сплетение. Тем самым переносчик оказывается соединенным с двумя первыми цистернами Гольджиевой стопки цистерн. При этом в составе цис-тубулярного сплетения можно обнаружить два мембранных участка. В одном концентрируется секретируемый белок или мембранный экспортируемый белок, в другом этих белков нет и находятся там белки отдела, что расположен перед аппаратом Гольджи. После того, как происходит слияние мембранного домена, содержащего секретируемый или экспортируемый белок с цистернами среднего отдела Гольджи, происходит выход ионов кальция из рядом лежащих цистерн эндоплазматической сети и из мешочков аппарата Гольджи.

Следующим этапом транспорта является слияние мембранного домена, заполненного переносимыми белками, с так называемым средним отделом аппарата Гольджи. Когда вагончик, нагруженный экспортируемыми из эндоплазматической сети белками, оказывается полностью созревшим, требуется механизм, который бы его доставил к пластинчатому комплексу Гольджи. Если в клетке нет слияния стопок в единую ленту аппарата Гольджи, то обычно стопки пластинчатого комплекса располагаются в непосредственной близости от выходов из эндоплазматической сети. И для того, чтобы доставить вагончики к пластинчатому комплексу требуется наличие только белков, которые сближают мембраны друг с другом до такого малого расстояния, когда ионы кальция, соединяясь с заряженными головками липидов, вызывают слияние двух мембран. Эти белки называются SNARE, я не буду здесь расшифровывать, почему они названы так, а не иначе, отмечу лишь, что для того, чтобы данные белки смогли осуществлять свою функцию, в мембрану одной органеллы должен был быть внедрен один из 4 белков, образующих функциональный комплекс, белок, который носит название P-SNARE. Остальные 3 белка (они называются Кью-SNARE) должны быть сконцентрированы на другой из двух органелл, подвергающихся слиянию. Чем выше по эволюционной лестнице стоит организм, тем большее количество таких белковых квартетов существует в клетках. Если в дрожжах имеется только 6 или 7 таких квартетов, то у человека их число более 15.

Один из концов данных SNARE-белков внедрен в липидный бислой мембраны, а другой свободно свисает в цитоплазму, простираясь на

расстояние нескольких десятков нанометров. Когда свободный конец одного Р-СНАРЕ касается свободного конца сплетения из трех Кью-СНАРЕ, то они выстраиваются параллельно друг другу, так, что свободные концы находятся на одной стороне, а заякоренные в мембрану концы – на другой. Затем они начинают скручиваться друг вокруг друга, образуя плотный перекрученный жгут. Тем самым заякоренные концы сближаются друг с другом. Поскольку выдергивание этих белков из мембраны энергетически невыгодно, то органеллы следуют за заякоренными концами белков и органеллы сближаются. Теперь достаточно небольшого увеличения концентрации ионов кальция для того, чтобы он связал две отрицательно заряженные головки молекул липидов из противостоящих органелл для того, чтобы органеллы слились друг с другом.

После доставки белка в пластинчатый комплекс Гольджи, так он подвергается дальнейшей модификации. Отдельные моносахара отрезаются от разветвленной начальной цепочки, полученной белком в эндоплазматической сети. Затем сахаридная цепь удлиняется за счет работы ферментов гликозидаз и гликотрансфераз, то есть ферментов, присоединяющих моносахара. Эти ферменты расположены в пластинчатом комплексе. Когда на конце сахаридной цепи оказываются сиалиловая кислота или моносахар, имеющий название фукоза, белок выходит из пластинчатого комплекса.

Как это происходит? Первым этапом является восстановление способности мембран Гольджи сливаться друг с другом, в частности способности к слиянию между мембранным доменом, заполненным транспортируемыми белками и цистернами срединного отдела. В условиях, когда транспорт через пластинчатый комплекс блокирован, равновесие между процессом образования КОП1 везикул и их слияния с цистернами пластинчатого комплекса сдвигается со стороны большего образования КОП1 везикул.

Пузырьки, образующиеся в результате активности коатомера-1, концентрируют в своем составе мембрин и ГОС28, два белка из СНАРЕ комплексов (которые оперируют на уровне аппарата Гольджи), принадлежащих к группе Qb. Удаление двух этих белков делает набор СНАРЕ, остающихся на цистернах, неадекватным для формирования СНАРЕ комплекса, а значит для слияния мембран. Напомним (см. выше), что любой СНАРЕ комплекс должен включать с себя 4 спиральные цепи, одну с аргинином в центре, а три других

разного веса, но с глутамином в центре. Отсутствие хотя бы одной цепи делает формирование SHAPЕ комплекса невозможным и, следовательно, блокирует слияние мембран.

Через АГ проходит, по крайней мере, три потока синтезированных клеткой белков, предназначенных не для цитоплазмы: поток гидролитических ферментов в отдел лизосом, поток выделяемых белков, которые накапливаются в секреторных вакуолях, и выделяются из клетки только по получении специальных сигналов, поток постоянно выделяемых секреторных белков, потом мембранных белков для эндосом, лизосом и плазматической мембраны. Следовательно, должен быть какой-то специальный механизм пространственного разделения этих разных белков и их путей следования. В цис- и средних зонах стопки мембранных дисков все эти белки идут вместе без их разделения, хотя они и модифицируются раздельно в зависимости от их олигосахаридных маркеров.

После того, как белки и липиды, прибывшие и включенные в состав АГ, обработаны ферментами гликозидазами и их первичная сортировка осуществлена, они должны быть отправлены к 4 различным местам (Собственно разделение белков, их сортировка, происходит в так называемом пост-Гольджиевом сплетении и этот процесс расшифрован не до конца). Во-первых, они отправляются на базолатеральную плазматическую мембрану, которая и является основой плазматической мембраны в неполярных клетках. В полярных клетках наряду с базолатеральной (то есть расположенной в основании и по бокам клетки) существует и так называемая апикальная (или верхушечная) плазматическая мембрана, расположенная на верхушке клетки и смотрящая не в межклеточную среду организма, а вовне. Кроме этих двух станций назначения, часть белков и липидов направляются к эндосомам и лизосомам в составе специальных мембранных переносчиков. Переносчики транспортируют специальные высокогликозилированные белки, способные в кислой среде противостоять действию агрессивных лизосомальных ферментов-гидролаз. Лизосомные ферменты переносятся от комплекса Гольджи до эндосом и лизосом с участием особого белка, называемого рецептором маннозо-6-фостата. Он концентрируется с помощью клатринового комплекса и адапторного комплекса один на мембранах и цистернах транс-сплетения. Но об этом ниже.

От АГ исходит поток переносчиков, связанный с постоянной, или так называемой конститутивной секрецией. Так фибробласты выделяют большое количество гликопротеидов и муцинов, входящих в основное вещество соединительной ткани. Многие клетки постоянно выделяют белки, способствующие связыванию их с субстратами, постоянно идет поток мембранных пузырьков к поверхности клетки, несущие элементы гликокаликса (полисахаридного покрытия клеток) и мембранных гликопротеидов. Этот поток выделяемых клеткой компонентов не подлежит сортировке в рецепторной транс-системе аппарата Гольджи. Первичные вакуоли этого потока также отщепляются от мембран и относятся по своей структуре к окаймленным вакуолям, содержащим клатрин.

Транспорт к базолатеральной плазматической мембране осуществляется следующим образом. После слияния с эндосомальным отделом транссети мембранный участок, содержащий секретлируемый белок, превращается в транспортер, предназначенный для доставки белка к плазмалемме. При этом из после-Гольджиевого сплетения вытягивается трубочка по направлению к плазматической мембране. Образуются тубулярно-везикулярные агрегаты, которые участием моторного белка кинезина перемещаются по микротрубочкам к плазмалемме и сливаются с ней с помощью соответствующих SNARE-белков. Движение секретлируемого белка вдоль трубочки будет выглядеть как перемещение светящегося шарика вдоль менее ярких светящихся, описанного на живых клетках. Наличие связи создает основу для ситуации, когда одна длинная эндосомальная или вытягиваемая трубочка может временно соединять плазмалемму и эндосому.

V.6. ЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В АГ

В цис-зону аппарата Гольджи синтезированные в эндоплазматической сети белки попадают после первичного гликозилирования и редукции там же нескольких сахаридных остатков. В конечном итоге все белки там имеют одинаковые олигосахаридные цепи, состоящие из двух молекул N-ацетилглюкозамина, шести молекул маннозы. В цис-цистернах начинается вторичная модификация олигосахаридных цепей и их сортировка на два класса. В результате олигосахариды на гидролитических ферментах, предназначенных для лизосом (богатые маннозой олигосахариды), фосфорилируются, а

олигосахариды других белков, направляемых в секреторные гранулы, или к плазматической мембране, подвергаются сложным превращениям, теряя ряд сахаров и присоединяя галактозу, N-ацетилглюкозамин и сиаловые кислоты. При этом возникает специальный комплекс олигосахаридов.

Такие превращения олигосахаридов осуществляются с помощью ферментов - гликозилтрансфераз, входящих в состав мембран цистерн АГ. Так как каждая зона в стопках имеет свой набор ферментов гликозилирования, то гликопротеиды как бы по эстафете переносятся из одного мембранного отсека ("этажа" в стопке цистерн диктиосомы) в другой и в каждом подвергаются специфическому воздействию ферментов. Так в цис-участке происходит фосфорилирование манноз в лизосомных ферментах и образуется особая маннозо-6-группировка, характерная для всех гидролитических ферментов, которые потом попадут в лизосомы.

В средней части диктиосом протекает вторичное гликозилирование секреторных белков: дополнительное удаление маннозы и присоединение N-ацетилглюкозамина. В транс-участке к олигосахаридной цепи присоединяются галактоза и сиаловые кислоты.

В аппарате Гольджи клеток животных происходит синтез длинных неразветвленных полисахаридных цепей глюкозаиногликанов. Один из них, гиалуроновая кислота, входящая в состав внеклеточного матрикса соединительной ткани, содержит несколько тысяч повторяющихся дисахаридных блоков. Многие глюкозаиногликаны ковалентно связаны с белками и образуют протеогликаны (мукопротеины). Такие полисахаридные цепи модифицируются в аппарате Гольджи и связываются с белками, которые в виде протеогликанов секретируются клетками. В аппарате Гольджи происходит также сульфатирование глюкозаиногликанов и некоторых белков.

В аппарате Гольджи растительных клеток происходит синтез полисахаридов матрикса клеточной стенки (гемицеллюлозы, пектины). Кроме того, диктиосомы растительных клеток участвуют в синтезе и выделении слизи и муцинов, в состав которых входят также полисахариды. Синтез же основного каркасного полисахарида растительных клеточных стенок, целлюлозы, происходит на поверхности плазматической мембраны.

Гликолитические ферменты аппарата Гольджи относятся к категории белков мембранных второго типа. Если мембранные белки первого типа отличаются тем, что их С-конец смотрит в цитоплазму, а N-конец в просвет пластинчатого комплекса, то белки второго типа характеризуются тем, что у них положение С- и N-концов противоположное. Их С-конец смотрит в просвет, а N-конец - в цитоплазму. Второй важной особенностью гликозидаз пластинчатого комплекса является тот факт, что их цитоплазматический конец очень короткий. Часто он представлен цепочкой из 5-7 аминокислот. Третьей особенностью вышеуказанных гликозидаз является наличие четких границ той гидрофобной зоны, которая погружена непосредственно в липидный бислой. Кроме того эта гидрофобная цепочка очень часто содержит ароматические аминокислоты, которые делают рельеф их гидрофобной поверхности очень неровным. Поэтому когда эти гидрофобные сегменты оказываются в липидном бислое, в котором много холестерина, делающего бислой упорядоченным, возникает энергетический дисбаланс, свободная энергия системы становится выше обычного и поэтому эти белки из такого липидного бислоя вытесняются.

Если посмотреть на концентрацию гликозидаз пластинчатого комплекса в мембранах Гольджи и сравнить с таковой в мембранах эндоплазматической сети, где они синтезируются, то разница в концентрации получится довольно внушительной - не менее 20 раз, а часто и больше. Это свидетельствует о том, что ферменты Гольджи концентрируются в пластинчатом комплексе с чрезвычайно высокой эффективностью. Хотя проведено значительное количество исследований, посвященных этому вопросу, тем не менее, ясности в этом вопросе нет. Прежде всего, оказалось, что для выхода из эндоплазматической сети гликозидазы требуют наличия функции коатомера 2 (КОП2). Те 2 или 3 аминокислоты, содержащие щелочные остатки - это обычно аргинин или лизин - и расположенные сразу же за гидрофобным внутри мембранным сегментом, взаимодействуют с компонентами КОП2 и если эти аминокислоты удалить, то гликозидазы не могут покинуть цистерны эндоплазматической сети. Другим интересным свойством гликозидаз, расположенных большей частью в цистернах, которые прилежат к транс стороне стопки, является их зависимость их положения от длины, но не от аминокислотного состава, гидрофобного сегмента (важно, однако, чтобы аминокислоты, которые его образуют, были гидрофобными, а не гидрофильными).

Если с помощью методов молекулярной биологии длина этого гидрофобного сегмента, например у галактозил-трансферазы или сиалил-трансферазы, увеличивалась, то мутантный белок-гликозидаза покидала цистерны аппарата Гольджи и оказывалась на плазматической мембране. Более того, если длина гидрофобного трансмембранного сегмента сиалил-трансферазы чуть-чуть (важно, чтобы она была не меньше длины сегментов, погруженных в бислой липидов, у мембранных белков эндоплазматического ретикулума, который обладает наиболее тонкой мембраной, если это требование не выполняется, то белок просто не включается в мембраны и оказывается растворимым белком) уменьшалась, то новая измененная сиалил-трансфераза перемещалась ближе к цис-стороне аппарата Гольджи.

Последняя цистерна контактирует с эндосомами, имеющими существенно более высокую концентрацию холестерина. Это ведет к диффузии холестерина в транс цистерну, который вытесняет гликоферменты из данной цистерны в более проксимальную с менее толстой мембраной. Диффундируя по мембранам пластинчатого комплекса, холестерол может инициировать дестабилизацию тубулярной связи с эндоплазматической сетью, стимулировать процесс созревания цистерн и вытеснения из транс-цистерн остаточных количества резидентных (то есть располагающихся здесь) белков, что способствует превращению транс-цистерн в мембранные трубочки.

В клетках имеется четкая закономерность в ионных градиентах концентраций по ходу секреторного внутриклеточного пути. В вакуолях эндоплазматической сети имеется высокая концентрация ионов кальция, относительно низкая концентрация ионов водорода ($\text{pH} = 7,1$), низкая концентрация ионов калия и хлора, низкая концентрация ионов натрия. В пластинчатом комплексе Гольджи, особенно на его транс стороне, увеличивается концентрация ионов водорода и снижается концентрация ионов кальция. В эндосомах, через которые проходят переносчики, транспортирующие белки от пластинчатого комплекса по направлению к плазматической мембране, имеется низкая концентрация ионов кальция, высокая концентрация ионов водорода, увеличена концентрация ионов натрия и хлора. Наконец, в окружающей внеклеточной среде, куда доставляются (секретируются) белки из переносчиков, имеется высокая концентрация ионов кальция, низкая концентрация ионов водорода ($\text{pH} = 7,4$), высокая концентрация ионов хлора и натрия и

низкая концентрация ионов калия. Как клапаны, то открываются, то закрываются.

Работу пластинчатого комплекса можно сравнить с работой грудного лимфатического протока. Как известно, человек – прямоходящее животное. У него имеется особая система циркуляции жидкости, которая накачивает ее в вертикальном положении от уровня пальцев на ногах, до уровня ключиц. При этом лимфатические сосуды по которым движется эта жидкость лимфа, имеют очень слабые тонкие стенки. Эти стенки не выдержали бы давления столба жидкости высотой 1,5 метра. Более того на ногах нет насоса, который бы мог преодолеть такое давление водного столба. Тем не менее, даже когда человек стоит, лимфа спокойно течет из ног по направлению к началу шеи и сосуды не лопаются. Что же обеспечивает поднятие жидкости на высоту 1,5 метра?

Все дело в том, что столб жидкости разбит на несколько последовательно расположенных друг за другом, а точнее один на другом сосудов. Сегменты сосудов отделены друг от друга клапанами, которые не дают лимфе течь вниз. Теперь представим, что все сегменты лимфатического протока заполнены лимфой. Вначале слабые мышечные клетки, расположенные в стенке самого верхнего сегмента, сокращаются. Давление в сегменте повышается, клапан, ведущий в нижний сегмент, закрывается. Верхний же клапан, ведущий в полую вену, открывается и лимфа из самого верхнего сегмента вытекает в вену. Для преодоления такого невысокого столбика жидкости сил у мышечных клеток хватает. В результате самый верхний сегмент лимфатического протока опорожняется. Затем происходит сокращение мышц следующего за самым верхним сегмента, который расположен сразу под самым верхним. Давление в нем повышается и клапан, ведущий вниз, закрывается, а клапан, который был закрыт и ведет в самый верхний сегмент, открывается и жидкость из второго сегмента выдавливается в самый верхний сегмент. Затем сокращаются мышечные клетки третьего с верху сегмента. Клапан, ведущий в нижележащий сегмент, закрывается, а клапан, ведущий во второй с верху сегмент, открывается. Лимфа оказывается во втором сегменте. И так далее. В результате такой конструкции удастся без проблем поднимать лимфу на высоту 1,5 метра без особых усилий. Нужна только координация в последовательности сокращений мышц.

Попробуем применить данную конструкцию к пластинчатому комплексу Гольджи. Гидростатическое давление в лимфатическом протоке аналогично концентрационному градиенту. Роль клапанов выполняют тонкие трубочки, соединяющие диски пластинчатого комплекса. Представим себе, что с помощью особого механизма мы блокируем выход экспортируемых белков из эндоплазматической сети. В этот момент, когда пластинчатый комплекс не заполнен транспортируемыми белками, в нем продолжается накачка ионов водорода в просвет последнего диска, располагающегося на транс стороне. Из-за постоянного образования и размыкания соединительных трубочек между дисками в пластинчатом комплексе образуется своеобразное динамическое равновесие и градиент концентрации ионов водорода. Она больше всего в дисках на транс стороне и меньше на цис-стороне.

Вначале эндоплазматическая сеть или промежуточная органелла (так иногда называют переносчики, транспортирующие белки между эндоплазматической сетью и пластинчатым комплексом Гольджи) соединена тонкой трубочкой с первым диском АГ, второй диск соединен с третьим, четвертый – с пятым, пятый – с шестым. Затем последовательность соединений меняется. Первый диск отсоединяется от промежуточной органеллы, и соединяется со вторым, третий – с четвертым, пятый – с шестым, седьмой – с транс сетью. Затем первоначальный порядок восстанавливается. Первый диск снова соединяется со вторым, третий с четвертым, пятый с шестым, седьмой с мешком, расположенным после АГ. Затем все разрезается и цистерны сливаются в другом порядке. Первый диск - с эндоплазматическим ретикулумом. Второй с третьим, четвертый с пятым, шестой с седьмым.... И так далее.

После того, как блок удален и когда соединены первый диск и эндоплазматическая сеть, то растворимые молекулы белков, накопленные (в связи с блоком их выхода) в эндоплазматической сети начинают диффундировать по узкой трубочке в первый диск на цис-стороне. Из-за того, что в первом диске более высокая концентрация водородных ионов, то кислые белки, например, альбумин, становятся менее заряженными и имеют тенденцию к агрегации. Образовав димер или тример, они с трудом проходят обратно. Тем самым узкая трубка функционирует как клапан, препятствующий обратной диффузии молекул в эндоплазматическую сеть. Если теперь трубочка разрывается, и устанавливается соединение между первым и вторым диском, то из-за того, что кислотность во втором больше, там агрегация

альбумина ещё выше и узкая трубочка опять выступает как клапан, блокирующий обратную диффузию альбумина. Тем самым все новые и новые порции альбумина все в большей и большей степени концентрируются на транс стороне.

Хотя в самый начальный момент диски не содержат транспортируемых белков, но белки, расположенные в самом последнем, на транс-стороне, диске продолжают качать ионы водорода из цитоплазмы внутрь просвета диска. Из-за наличия трубчатых соединений ионы водорода диффундируют по направлению к цис-стороне и возникает градиент кислотности. Она самая высокая на транс стороне и низкая на цис-стороне. Белки, в которых среди аминокислот преобладают содержащие кислотные остатки, обладают кислыми свойствами и при снижении pH до значений, когда и кислотные и щелочные остатки нейтрализуются в равной степени, такие белки имеют тенденцию к агрегации. Видимо, того же эффекта можно достичь, если использовать насосы ионов хлора или калия.

Работа аппарата Гольджи похожа на работу лимфатического протока, где волна сокращений идет вниз, а лимфа поднимается вверх. Так и тут, из-за градиента и постоянной откачки белка из более начального диска альбумин все более и более концентрируется на транс-стороне. Такой механизм называется поцеловал-и-убежал (kiss-and-run).

V.7. ТРАНСПОРТ ОТ ПЛАСТИНЧАТОГО АППАРАТА ГОЛЬДЖИ К ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ

В поляризованных клетках существуют механизмы, специфически направляющие как мембранные, так и секретлируемые белки к определенному домену плазматической мембраны. Раз состав и функция двух доменов плазматической мембраны различны, то совершенно по другому осуществляется транспорт по направлению к верхушечной плазматической мембране. Во-первых, он медленнее. Во-вторых, в этом транспорте задействованы не микротрубочки, а актиномиозиновый комплекс.

В деталях механизм транспорта между пластинчатым комплексом и апикальной плазматической мембраной точно не известен. Во-первых, позиция пластинчатого комплекса относительно апикальной плазматической мембраны имеет существенные особенности. Как правило, пластинчатый комплекс расположен в непосредственной

близости от апикальной плазматической мембраны. Дело в том, что расположение центриолей и центросом в поляризованных клетках, то есть имеющих апикальную и базолатеральную плазматическую мембраны, имеет существенные особенности по сравнению с неполярными клетками. Обычно центросома в таких клетках также расположена непосредственно под апикальной мембраной. Поскольку транспорт от пластинчатого комплекса по направлению к апикальной мембране идет по направлению к минус концу МТ, то кинезин уже особой роли не играет. Здесь чаще задействован актин-миозиновый комплекс. После-Гольджи-переносчики начинают полимеризовать актин, который в свою очередь взаимодействует с миозином, локализованным под апикальной мембраной. Передвижение переносчиков происходит медленнее. Не понятно также, какие SNARE-белки задействованы в этом процессе.

Удалось установить, что белки, предназначенные для различных доменов, вместе проходят путь от эндоплазматической сети до транс-сети Гольджи, где они сортируются и направляются в составе секреторных или транспортных пузырьков к соответствующим участкам клеточной мембраны. Апикальные, и базолатеральные белки имеют сигналы сортировки, направляющие их к соответствующему домену; с другой стороны, может быть, только один из этих путей требует специального сигнала, а другой реализуется при отсутствии сигнала.

Основные сигналы, обеспечивающие сортировку белков к базолатеральной мембране, находятся в цитоплазматическом домене мембранного белка. Очень часто они взаимодействуют с адапторными белками АП-3 и 4. Напротив, сигналы, ответственные за сортировку в сторону апикальной плазмалеммы, расположены в люминальном домене и трансмембранном домене. Одним из важнейших среди последних является наличие высокой степени гликозилирования и увеличенная длина трансмембранного домена.

V.8. РЕГУЛИРУЕМАЯ СЕКРЕЦИЯ

В секреторных вакуолях часто происходит агрегация накопленных белков в виде плотных секреторных гранул. Это приводит к повышению концентрации белка в этих вакуолях примерно в 200 раз, по сравнению с его концентрацией в аппарате Гольджи. Затем эти белки по мере накопления в секреторных вакуолях

выбрасываются из клетки путем экзоцитоза, после получения клеткой соответствующего сигнала.

Хотя постоянная или конститутивная, а точнее сказать нерегулируемая, секреция имеет существенное значение для жизнедеятельности клеток, самую важную роль в большинстве организмов играет регулируемая секреция белков, гликозилированных белков и полисахаридов.

Суть данного процесса можно описать следующим образом. Секретируемые белки являются растворимыми немембранными белками. Долгое время считалось, что правильно свернутые (на научном жаргонизме их еще называют фолдированными белками), взаимодействуют с так называемыми рецепторами секретируемых белков. Согласно данной модели, свернутый белок прикреплялся к своему мембранному рецептору. Последний же взаимодействовал с КОП-2 покрытием и тем самым оказывался внутри КОП-2 везикул, которые затем транспортировались от эндоплазматической сети к пластинчатому комплексу. Несмотря на насущную необходимость найти эти рецепторы для всего многообразия секретируемых белков, они так и не найдены, за исключением одного случая с дрожжах. И то остается не совсем ясным, насколько эти данные можно обобщать для всех дрожжей.

Новый взгляд на работу АГ позволяет по-другому оценить механизмы выхода секретируемых белков из эндоплазматической сети и их последующей концентрации либо в секреторных гранулах либо в пост-Гольджи структурах. Эти механизмы общие не только для белков регулируемой секреции, но и для белков секретируемых клетками печени для нужд плазмы крови без всякой регуляции.

Одни вещества непрерывно секретируются производящими их клетками, тогда как другие запасаются в секреторных пузырьках и высвобождаются только после получения клеткой соответствующего сигнала извне. Этот сигнал к секреции часто представляет собой химический медиатор, например гормон, связывающийся с рецепторами на поверхности клетки. В результате происходит активация рецепторов, которая вызывает обычно кратковременное повышение концентрации свободного кальция в цитоплазме. Последнее инициирует процесс экзоцитоза, побуждая секреторные пузырьки к слиянию с плазматической мембраной и таким образом высвобождая их содержимое во внеклеточное пространство. Мембраны секреторных пузырьков объединяются с

плазматической мембраной и в дальнейшем посредством эндоцитоза возвращаются в первоначальное состояние. Общая площадь мембраны, временно включающейся в состав плазматической мембраны, может быть огромной: в ацинарной клетке поджелудочной железы в состав апикальной плазматической мембраны площадью 30 кв. мкм при стимулировании клетки к секреции включается около 900 кв. мкм мембраны секреторной гранулы.

Слияние внутриклеточных пузырьков с плазматической мембраной называется экзоцитозом. Например, для того чтобы секретировать инсулин, клетки, продуцирующие этот гормон, упаковывают его во внутриклеточные пузырьки, которые сливаются с плазматической мембраной и открываются во внеклеточное пространство, высвобождая при этом инсулин.

V.9. ТРАНСПОРТ ОТ АГ К ЭНДОСОМАМ И ЛИЗОСОМАМ

Несколько по-другому организовано концентрирование ферментов, предназначенных для доставки в лизосомы. Эти ферменты имеют особые последовательности аминокислот, к которым в момент, когда белок попадает в пластинчатый комплекс Гольджи, присоединяются небольшие цепи моносахаров, один из которых заканчивается маннозой с фосфатной группой. На уровне последнего диска АГ располагаются (они здесь концентрируются с помощью особых механизмов, о которых рассказывать просто нет времени) особые рецепторы. Эти рецепторы имеют свойство приклеиваться к маннозе, связанной с фосфатной группой. Тем самым ферменты лизосом концентрируются на уровне последнего диска АГ и затем отправляются в сторону эндосом, а потом лизосом.

Модификация ферментов, функционирующих в лизосомах и способных разрезать аминокислотные цепи, происходит в АГ. Как уже указывалось выше, лизосомальные ферменты синтезируются в эндоплазматической сети и затем попадают в АГ, здесь имеются специальные ферменты, которые распознают участки лизосомальных ферментов, способные к присоединению фосфатной группировки. Формируется особая химическая группа маннозо-6-фосфат. Она очень характерна и может очень прочно прикрепляться к специальным мембранным белкам рецепторам. Существует два таких рецептора маннозо-6-фосфатных групп.

Рецепторы маннозо-6-фосфата является маркером ТГС и мембран поздних эндосом, но его нет в мембранах лизосом.

Только белки-предшественники лизосомных гидролаз имеют специфическую олигосахаридную, а именно, маннозную группу. В цис-цистернах эти группировки фосфорилируются и дальше вместе с другими белками переносятся от цистерны к цистерне, через среднюю зону в транс-участок. Мембраны ТГС содержат трансмембранный белок - рецептор (манноза-6-фосфатный рецептор или М-6-Ф-рецептор), который узнает фосфорилированные маннозные группировки олигосахаридной цепи лизосомных ферментов и связывается с ними. Это связывание происходит при нейтральных значениях рН внутри цистерн транс-сети. На мембранах эти М-6-Ф-рецепторные белки образуют кластеры, группы, которые концентрируются в зонах образования мембранных почек, покрытых клатрином.

Следовательно, М-6-Ф-рецепторы, являясь трансмембранными белками, связываясь с лизосомными гидролазами, отделяют их, отсортировывают, от других белков (например, секреторных, нелизосомных) и концентрируют их в окаймленных почках. Процесс очень сложно организован в пространстве и времени. После того, как лизосомальные ферменты получили свой маркер – маннозо-6-фосфатную группировку, от них отрезается небольшой участок молекулы, который предотвращает преждевременную активацию фермента. большей частью отрезание происходит в ТГС или в эндосомах и осуществляется это особым белком фурином. После захвата готовых лизосомальных ферментов М6Ф-рецепторами, рецепторы приобретают способность взаимодействовать с клатрин-1 покрытием, встречающимся на ТГС и эндосомах. Рецептор захватывается клатрин-1 бляшками и начинается формирование мембранной почки, покрытой плотным клатрин-1 покрытием. В этом же покрытии скорее всего (и это было показано для ряда белков) концентрируются соответствующие SNARE, ответственные за слияние с эндосомами. На определенном этапе, покрытие отщепляется, также скорее всего с участием динамина и актина и мембранная почка сливается с эндосомой. При этом идет разрыв ножки мембранной почки и содержимое почки оказывается уже в составе эндосом. Описаны специализированные переносчики, покрытые клатрин-1 покрытием идвигающиеся от АГ на периферии клетки. Однако это найдено на клетках с увеличенным содержанием одного из компонентов клатрин-1 покрытия. Поэтому не ясно, имеются ли такие переносчики в норме.

Переносчики, содержащие набор лизосомальных ферментов, образуются в ТГС (TGN) и перемещаются к ранним или поздним эндосомам, где встречаются с интернализированными (поглощенными клеткой) лигандами или фагоцитированным материалом. Таким образом, формируются структуры, которые иногда обозначаются как поздние эндосомы.

При слиянии первичной лизосомы с эндоцитозной вакуолью происходит диссоциация комплексов М-6-Ф-рецептор-гидролаза, из-за кислой среды внутри вторичной лизосомы. Затем уже свободный фермент после потери фосфатной группы активируется и вступает в работу. Освободившиеся мембранные рецепторы переходят в мелкие пузырьки, отщепляющиеся от вторичной лизосомы, и уходят снова в транс-участок аппарата Гольджи, т.е. происходит их рециклизация.

Как уже говорилось, внутри эндосом из-за активности протонного переносчика происходит закисление среды. Начиная с рН 6 лизосомные ферменты диссоциируют от М-6-Ф-рецепторов, активируются и начинают работать в полости эндолизосомы. Участки же мембран вместе с М-6-Ф-рецепторами возвращаются путем рециклизации мембранных пузырьков обратно в ТГС.

При ознакомлении с работой лизосом, всегда возникает вопрос, почему же эти мембранные образования не переваривают сами себя? Мембранные компоненты лизосом очень устойчивы к гидролазам, содержащимся внутри лизосомных пузырьков. Мембраны лизосом уникальны. Оптимум рН для функционирования большинства лизосомных гидролаз близок к 5, поэтому клетка встраивает в лизосомные мембраны огромное количество протонных насосов (H⁺ обменников), которые закисляют среду в поздних эндосомах и особенно в лизосомах. Мембраны лизосом отличаются очень высоким уровнем гликозилирования специфических гликопротеинов мембран лизосом. Эти белки типа ЛАМП или ЛГП (lamp и lgps) имеют специальные сигналы, которые позволяют им очень долго находиться в просвете АГ. Такое поведение ведет к тому, что полисахаридные цепочки у них становятся очень длинными и резко разветвленными с обилием молекул сиалиновой кислоты и фукозы на концах полисахаридных цепей.

При высоком содержании протонов в среде такие полисахариды образуют олигомеры, которые надежно предупреждают

проникновение лизосомальных гидролаз к стенке лизосом и тем самым предохраняют стенку от повреждения. Мембранные элементы лизосом защищены от действия кислых гидролаз олигосахаридными участками, которые или не узнаются лизосомными ферментами, либо просто мешают гидролазам взаимодействовать с ними. Если бы этого не было, то при повреждении стенки лизосомальные гидролазы выходили бы в цитоплазму и вызывали самопереваривание клетки. Такие ситуации случаются в патологии.

Наконец, созревшие (модифицированные) белки переносятся в различные отделы клетки, такие, как лизосомы, цитоплазматическая мембрана или секреторные пузырьки. Последние высвобождают свое содержимое в межклеточное пространство, сливаясь с плазматической мембраной (экзоцитоз). Эти транспортные процессы могут проходить постоянно, или регуляторными, т.е. управляться химическими сигналами.

Прибытие переносчика к плазматической мембране не всегда сопровождается его полным слиянием с ней и встраиванием мембраны переносчика в плазматическую мембрану. Возможен вариант, когда после слияния переносчик опорожняет свое содержимое во внешнюю среду через образовавшуюся пору, а вот интеграции его мембраны в плазматическую мембрану не происходит. Вместо этого переносчик отщепляется от плазматической мембраны, теряя с ней непрерывность. Такой механизм соответствует модели поцеловал-и-убежал (kiss-and-run, kiss-and-run) (177). Также совсем недавно было доказано, что механизм транспорта по типу "поцеловал-убежал" имеется и при транспорте между меланосомами и эндосомами (147).

И последний вопрос – зачем я написал данный раздел? Затем, чтобы показать сложность пути, которые проходят белки уже после их синтеза, чтобы читатель мог убедиться, что образование любого белка до того момента, когда он сможет нормально выполнять свою функцию, требует участия сотен других белков, а значит и генов. Белки долгое время обрабатываются продуктами других генов, другими белками, которые тоже могут иметь мутации, разный уровень экспрессии и т.д. Поэтому менделевская идея о прямой связи между информацией, содержащейся в гене, и фенотипическим признаком в корне неверна. Она может быть достигнута только, если задействованы все механизмы клеток и организмов,

исправляющие все ошибки работы белковых и нуклеиновых машин и мутации в геноме. Таких ситуаций оказалось чрезвычайно мало.

ПРИЛОЖЕНИЕ VI. ПРИМЕРЫ ДОМИНАНТНЫХ И РЕЦЕССИВНЫХ МУТАЦИЙ

Разберем в качестве примера белок Cap1p (200). Это небольшой по размерам белок является одним из древнейших белков на Земле. Он найден практически у всех живых организмов. Функционально он является ферментом, который гидролизует вещество, которое носит сокращённое название гуанинтрифосфат (ГТФ) и характеризуется наличием большого количества запасённой химической энергии. ГТФ представляет собой один из вариантов так называемых макроэргов, то есть веществ, где энергия фотосинтеза запасается в форме очень энергоёмких соединений фосфатных групп с нуклеотидом. Из макроэргов наиболее известен аденозинтрифосфат (АТФ). Отщепив остаток фосфата, клетка может использовать высвободившуюся химическую энергию для синтеза или выполнения механической работы. ГТФ после отщепления одного фосфатного остатка превращается в ГДФ, то есть вместо трех остатков фосфата содержит только два. ГДФ тоже может быть гидролизован и тогда он превращается в ГМФ, у которого к нуклеотиду присоединен только один фосфатный ион.

Но вернемся к нашему белку Cap1p . Функция Cap1p состоит в том, что он инициирует прикрепление мембранного белкового покрытия, известного под именем коаномер 2, к мембране эндоплазматического ретикулума в областях, где синтезированные в эндоплазматическом ретикулуме белки концентрируются для последующего выхода из этого ретикулума и далее транспорта по направлению к пластинчатому комплексу Гольджи. Белок Cap1p обычно находится либо в растворенном состоянии в цитоплазме, либо случайно присоединяется к мембране эндоплазматического ретикулума. Cap1p обычно имеет приклеенную к нему молекулу ГДФ. После присоединения к мембране Cap1p с приклеенной ГДФ может отщепиться и уйти обратно в цитоплазму. Но если в тот момент, когда он касается мембраны и приклеивается к ней, он встречает находящийся там мембранный белок Сек12, то происходит биохимическая реакция. Функция Сек12 состоит в том, чтобы приклеиться к Cap1p и заменить его. Белок захватывает из имеющихся в цитоплазме одну молекулу ГТФ и заменяет ею молекулу ГДФ, которая была приклеена к Cap1p . При этом трехмерная структура белка Cap1p несколько изменяется. Из него

как бы выдвигается небольшая гидрофобная цепочка аминокислот и она встраивается между липидами, которые образуют бислойную мембрану. Тем самым вероятность того, что Саp1п с приклеенной ГТФ может обратно отклеиться и уйти в цитоплазму, резко уменьшается. Саp1п с приклеенной к нему ГТФ становится как бы мембранным белком. Сек12 после замены отходит от Саp1п.

Будучи присоединенным к мембране, белок Саp1п с приклеенной к нему ГТФ взаимодействует электростатически с белками коаотомерного покрытия 2. Сначала он связывается с постоянно живущим комплексом, образованным белками Сек23 и Сек24. После этого комплекс, состоящий из трех белков, Саp1п, Сек23 и Сек24 захватывает другой плавающий в цитоплазме комплекс, состоящий из двух белков: Сек13 и Сек31. Образованный пятичленный белковый комплекс полимеризуется и образует на мембране белковое покрытие, куда захватываются мембранные белки, предназначенные для транспорта в сторону пластинчатого комплекса и далее. При этом мембрана изгибается и как бы отделяется от цистерн эндоплазматического ретикулума, образуя полусферические структуры, где также накапливается немембранные секретлируемые или лизосомные белки.

Ситуация усложняется тем, что после присоединения Сек23, Сек24, Сек13 и Сек31, активность Саp1п по гидролизу ГТФ резко увеличивается. В конце концов, Саp1п разрезает молекулу ГТФ, отщепляя фосфат, и при этом он получает для склейки ГДП вместо ГТФ. Гидрофобная цепь убирается внутрь трехмерной структуры белка Саp1п и он быстро отклеивается от мембраны и все покрытие, состоящее из Сек23, 24, 13 и 31 быстро тоже разрушается. Но при этом рядом начинает снова формироваться подобное покрытие. После концентрирования новых порций мембранных и секретлируемых белков оно снова разрушается и т.д. до тех пор, пока к шейкам, соединяющим получаемые вакуоли с эндоплазматической сетью, не присоединится другое покрытие коаотомер 1, состоящий из других субъединиц. Этот другой коаотомер 1 прекращает этот цикл полимеризация, концентрирование – деполимеризация и тем самым ведет как бы к созреванию полученных вакуолей, которые гораздо больше мелких сфер, которые в полностью полимерном состоянии способен образовать комплекс из Саp1пГТФ, Сек23п, 24, 13 и 31. Тем самым формируются переносчики, как бы вагоны, которыми белки отправляются из эндоплазматического ретикулума к пластинчатому комплексу.

Если происходит мутация в виде замены одной или двух аминокислот в том участке белка Саp1п, который ответственен за разрезание ГТП, то данный белок теряет способность превращаться в Саp1пГДП и остается надолго присоединенным к мембране. Этот активированный мутант блокирует цикл Саp1п ГТП Саp1п ГДП и, сколько не добавляй, в избытке нормальный Саp1п мутант доминирует функционально. Возникает как бы доминантно негативный (негативный в смысле нежелательной функции) фенотип клетки.

Если встроить данный мутант в геном клетки, то клетка, которая имеет данный мутант, всегда будет иметь нарушения транспорта между эндоплазматическим ретикулом и пластинчатым комплексом Гольджи, сколько бы генов нормального белка Саp1п мы не добавляли. Возникает доминирующий фенотип. Тогда гетерозиготный организм имеет фенотип сходный с таковым у гомозиготного доминантного. Особи первого поколения будут иметь черный цвет, а во втором расщепляться на черный и белый в соотношении 3 к 1.

Если же мутация повредит способность белка Саp1п приклеивать ГДФ или ГТФ, то возникает полностью нефункциональный белок и сколько бы мы его в клетку не добавляли, все равно будет доминировать нормальный белок с нормальной функцией. Ситуация становится сложнее, если мутация повреждает способность заменять ГДФ на ГТФ. В этом случае мутантный белок с приклеенной ГДФ будет конкурировать за возможность пристыковаться к белку Сек12. В таком случае то количество белка Саp1п, которое будет синтезироваться клеткой на основе парного нормального гена будет не достаточно для того, что бы нивелировать эффект 2 мутанта. Будет ситуация с серым цветом особей первого поколения и расщепления 1 к 2 к 1 во втором.

У гетерозигот по доминантно-негативному гену-аллелю болезнь протекает в более тяжелой форме, чем у гетерозигот, у которых аллельный ген просто выбит. Например, при несовершенном остеогенезе некоторые миссенс-мутации (мутации, ведущие к сдвигу рамки считывания и считывающие совершенно другой белок) нарушают сборку коллагеновых волокон в соединительной и костной ткани организма и вызывают смертельную форму несовершенного остеогенеза у гетерозигот, тогда как нулевые аллели вызывают более легкую форму болезни (200).

В качестве иллюстрации к данной сентенции, которую я выудил из Интернета, я приведу пример мутаций, которые может претерпевать известный всем белок соединительной ткани – коллаген. Я хорошо знаю данный белок, так как мне приходилось с ним работать. Итак, коллаген имеет форму длинной гибкой палочки, состоящей из трех цепей скрученных вокруг друг друга так, что скрутка придает структуре жесткость. Коллаген входит в состав желатины, которую хозяйки используют для приготовления холодца, различных тортов и т.д. Когда желатину нагревают, то линейные молекулы коллагена отрываются друг от друга и переходят в горячий раствор. При охлаждении раствора, растворенные молекулы коллагена начинают реагировать друг с другом и склеиваться. Но склеиваются они не по всей длине молекулы, как это имеет место в организме, где коллаген образует прочнейшие структуры в виде сухожилий, а случайным образом, часто концами. В результате образуется не линейные ряды приклеенных друг к другу палочек, а некая трехмерная сеть, образованная палочками, которые склеены только у концов или посередине, но перпендикулярно друг другу.

Нормальный коллаген после своего синтеза в эндоплазматической сети в виде незрелого белка подвергается особой химической обработке – гидроксигированию, что приводит к присоединению спиртовых групп к аминокислотам цепи коллагена. Химическая обработка ведет к тому, что гибкие цепочки незрелого коллагена скручиваются друг с другом по трое и становятся очень негибкими. Коллагеновые скрутки потом транспортируются (часто просто диффундируют по трубочкам) из эндоплазматической сети в пластинчатый аппарат Гольджи и здесь образует агрегаты, в которых гибкие палочки склеиваются друг с другом вдоль оси и образуют как бы связки хвороста. Они прочны, занимают мало места и поэтому легко транспортируются по транспортному пути клетки. Если имеется мутация в молекуле коллагена, которая нарушает процесс склеивания прутиков, то 1) транспорт будет менее эффективным, 2) прочность структур соединительной ткани будет меньше и это приведет к нарушениям в развитии скелета. Во время транспорта мешков со связками коллагеновых палочек–скруток, от них отрезаются концы цепей, торчащих из скрутки. Это позволяет полученным палочкам вне клетки упаковываться в длинные канаты, очень прочные и составляющие основу нашего скелета. Обычно это происходит внутри клеток во время транспорта от пластинчатого комплекса Гольджи до плазматической мембраны.

Молекула коллагена, например, коллагена номер один закодирована в двух родственных генах COL1A1 и COL1A2. Если учесть, что человек имеет две пары хромосом, то у нас оказывается 4 гена. COL1A1' и COL1A2' в одной хромосоме и COL1A1'' и COL1A2'' в другой хромосоме. Гены COL1A1' и COL1A1'' а также COL1A2' и COL1A2'' являются генами-аллелями. Как правило, гены-аллели отличаются своими цепями нуклеотидов. Но так, что результирующая цепь аминокислот является идентичной. Реже, они отличаются и по последовательности аминокислот, но так, что результирующий белок функционирует нормально, то есть получающиеся цепи также скручиваются, а палочки также склеиваются.

Если под действием внешних факторов происходит изменение последовательности нуклеотидов в гене коллагена, то результат будет зависеть от того, как изменится функция коллагена и его способность подвергаться постраниционным (то есть происходящим после синтеза) изменениям. Если коллаген будет иметь мутацию, ведущую к невозможности осуществлять гидроксирование молекул, то склеивание гибких цепочек будет затруднено и коллаген не будет выходить из эндоплазматической сети. То же произойдет, если в результате сдвига рамки считывания вместо коллагена будет синтезироваться совершенно другой белок. Он тоже не выйдет из эндоплазматической сети.

Будет ли это мешать функционированию соединительной ткани? При наличии 3 оставшихся генов коллагена 1, и их некотором относительном избытке, особых изменений не будет. Если у человека встретятся два гена с подобными мутациями (вроде как рецессивный фенотип), но фенотип будет промежуточный, будет повреждение, но не выраженное, и только если встретятся 4 гена-мутанта кодирующих коллаген-1, то будет выраженный гомозиготный фенотип по рецессивному типу.

А что будет, если в молекуле коллагена изменится та часть, которая используется гидролитическими, то есть режущими белок ферментами, для отрезания концов цепей торчащих из скрутки. Обычно это происходит внутри клеток во время транспорта от пластинчатого комплекса Гольджи до плазматической мембраны. В таком случае скрутки цепочек коллагена выйдут во внеклеточную среду и будут участвовать в сборке канатов. Но так как достаточно одной скрутки с необрезанными хвостами, чтобы повредить весь

канат, то даже продукт синтеза, получающийся от одного гена-мутанта, будет способен нарушить упаковку канатов из палочек коллагена полученных от трех других нормальных генов. Так возникает доминирование признака-мутации (200).

ПРИЛОЖЕНИЕ VII. МУТАЦИИ И ПРОБЛЕМА РАКА

У многоклеточных организмов неконтролируемое деление всегда проблема – возникает рак. Рак представляет собой клон (то есть, группу клеток, потомков одной клетки) мутированной дифференцированной созревшей соматической клетки или же клон мутированной стволовой эмбриональной клетки. В обоих случаях клетки, составляющие клон, выходят из-под популяционного (группового) контроля. Рак – это отказ делящихся клеток слушаться приказов, исходящих из ткани. В результате потери контроля над делением клетки начинают бесконтрольно размножаться и затем мигрируют по сосудам в другие ткани, давая метастазы.

С одной стороны, без деления нельзя – у многоклеточных организмов постоянно возникают повреждения из-за взаимодействия с внешней средой. Это требует немедленной активации деления клеток, для того, чтобы закрыть рану. Но после того как инициировано деление, необходимо в нужный момент его прекратить, и если клеток наделано больше, чем требуется, то заставить лишние клетки умереть. Поэтому в клетках имеется специальная система для самоубийства – клетки при этом подвергаются апоптозу. С другой стороны, если система доведения до самоубийства сломается, то возникает рак. В геноме заложена программа самоуничтожения клетки, которая стала делиться подозрительно часто и независимо от стимулирования гормонами. Апоптоз нужен и для предотвращения рака.

VII.1. ПОЧЕМУ ИММУННАЯ СИСТЕМА НЕ АТАКУЕТ БЕЛКИ ХОЗЯИНА

Существует иммунная система, убивающая клетки, синтезирующие чужеродные белки, например вирусные. Для обеспечения этого в каждой клетке есть белковая машина, которая берет на пробу внутриклеточный белок, режет его и выставляет на поверхность, где специальные клетки среди лейкоцитов, так называемые натуральные убийцы (киллеры) проверяют эти обрезки на предмет тлетворного влияния чужого генома. Точно также, если есть видимая для иммунной системы мутация белка, который был выставлен в детстве и клон лимфоцитов, дающий против него

антитела был уничтожен, в детстве, и контролирующие лимфоциты это распознают, то данная клетка убивается иммунной системой. Но если эти белки не выставляются для контроля, то начинается рак. Мутации ведут к раку, если не идет постоянная экспрессия на поверхности фрагментов собственных белков, которые не доступны контролю иммунной системе. Другими словами, растут те клетки, где нет мутаций, видимых иммунной системе.

Как организм уничтожает все клоны лимфоцитов, которые могут вырабатывать антитела против белков хозяина или его мелких кусочков? Как клетки тимуса узнают аутоиммунные клоны лимфоцитов? Чтобы было понятнее, почему иммунная система человека не атакует собственные белки, замечу, что уничтожение аутоагрессивных клонов иммунокомпетентных клеток, то есть таких клональных популяций клеток, которые распознают как чужеродные антигены естественные антигены самого организма и нападают на здоровые клетки организма, является одной из важных функций тимуса. Это происходит в детстве, потом он атрофируется. Удаление тимуса стимулирует аутоиммунные заболевания. Чтобы предотвратить дифференциацию Т-клеток, тимус должен быть удален с течением 24 часов после рождения (129).

В норме тимус производит негативную селекцию аутоагрессивных лимфоцитов против тканей, доступных для макрофагов и лимфоцитов, которые патрулируют эти ткани. Другими словами, те лимфоциты, которые реагируют на белки собственного организма, в тимусе убиваются. Однако некоторые органы и ткани отделены от крови тканевыми (гисто-гематическими) барьерами, через которые ни белки, ни клетки крови не проникают. Этот отбор происходит в норме внутри тимуса на ранних стадиях созревания Т-клеток, но, помимо того, тимус также фильтрует протекающие через него кровь и лимфу и уничтожает аутоагрессивные лимфоциты. И поэтому тимус не производит негативной селекции (уничтожения) аутоагрессивных лимфоцитов против тканей, которые не доступны из-за барьеров контролю со стороны иммунной системы. Но это не мешает нормальному функционированию органа до тех пор, пока цел гемато-тканевой барьер, отделяющий данный орган от крови.

Иммунная система способна отличать свои и чужие антигены (короткие фрагменты белков или углеводородных цепей – полисахаридов). В раннем периоде своего развития иммунная система учится не отвечать на свои антигены. Клоны лимфоцитов, которые в результате взаимодействия с собственными белками, а

точнее антигенами активируются, уничтожаются в тимусе. Там поэтому много клеток в состоянии апоптоза. У взрослых в результате атрофии тимуса эта способность теряется.

Если двухяйцевые, то есть генетически совершенно разные близнецы коров обменивались кровью во время внутриутробного периода (когда их плаценты срастались) то у них белки, углеводы и целые ткани и органы, взятые у другого близнеца, рассматриваются иммунной системой как свои. Если обмена крови не было (плаценты не срастались) то реакция отторжения и образование антител были в полном объеме.

Если новорожденным мышам ввести клетки, взятые из селезенки от мышей другой линии, то эти клетки выживают в течение большого периода жизни животного, то есть убийство лимфоцитов, реагирующих на собственные белки, а другие антигены у млекопитающих продолжается и в самом раннем периоде после рождения.

Если белки какого-либо органа были изолированы от иммунной системы эмбриона в раннем периоде после завершения эмбриогенеза, а потом изоляция была снята, то белки данного органа становятся чужими. Например, у головастика лягушки удаляли гипофиз и пересаживали его другому головастику. После созревания иммунной системы у обоих животных гипофиз пересаживался обратно первоначальному владельцу. Он отторгался. Но если таким образом поступали только с половиной гипофиза, то отторжения не было.

В норме все же существует аутореактивные клетки, поскольку существенная часть лимфоцитов активированных собственными антигенами, избегает разрушения, происходящего в тимусе. Однако оставшиеся клоны лимфоцитов продуцируют антитела, которые плохо приклеиваются к своему антигену (129).

VII.2. КАНЦЕРОГЕНЫ

Считается, что химические вещества (канцерогены), курение, алкоголизм, действие токсических продуктов на производстве, хронические заболевания, вирусы, простейшие, грибы, ухудшение общей и региональной экологической обстановки, радиация, наследственные факторы и т.п. способствуют развитию злокачественных опухолей (рака). Всего в мире описано более

1 000 канцерогенных веществ экзогенной (внешней) и эндогенной (внутренней) природы. Таким образом, в 60 – 90% случаев рак вызывается факторами внешней среды. Теорий, трактующих природу рака, никак не меньше десятка, но, по большому счету, они до сих пор остаются в разряде гипотез. Наука больше столетия бьется над загадкой рака. Одна теория сменяла другую, некоторые гипотезы становились затем аксиомами, другие бесследно исчезали в научных архивах. Немногочисленные ученые, посягавшие на создание единой теории рака, чаще всего встречали резкую критику или, напротив, замалчивание.

В этом плане особенно опасны мутации генов, кодирующих белки, задействованные в процессе хранения наследственной информации, ее считывания и переработки, и регуляции использования. Мутанты генов, регулирующих клеточный рост и деление, а также апоптоз, могут стать онкогенами, которые вызывают опухолевую трансформацию клетки. К онкогенезу имеют отношение 120–150 генов человека и некоторые вирусные гены, встраиваемые в человеческий геном. Обычно опухоль является результатом множественных генетических дефектов.

Идентифицировано много вирусов, вызывающих рак и карциномы, (опухоли). Вирусы, вызывающие опухоли, используются для превращения клеток в культуре в бессмертные клеточные линии, которые быстро растут и делятся.

VII.3. ОНКОГЕНЫ

Онкогенами называют гены, вызывающие развитие опухолей. Вирусные онкогены сначала были обнаружены у онкогенных вирусов. Клеточные онкогены, так называемые протоонкогены, являются почти точными копиями (гомологами) вирусных онкогенов. Кодлируемые такими генами белки принимают участие в регуляции процессов роста и дифференцировки, в особенности клеточной пролиферации. В свою очередь, контроль за функционированием этих генов осуществляется генами-онкосупрессорами (антионкогенами). Протоонкогены приобретают свойства онкогенов за счет мутации, делении, суперэкспрессии, т. е. они могут вызывать развитие опухоли, если одновременно нарушена регуляция со стороны генов-супрессоров.

Пролиферация и дифференциация (созревание) – конкурирующие клеточные функции. Из полиплоидных клеток рак обычно не

развивается, так как буферность генома, а, следовательно, и резистентность к мутациям в них резко увеличена.

Б. Продукты онкогенов: биохимические функции

Общим признаком всех онкогенов является кодирование белков, принимающих участие в передаче сигнала из внешней среды на геном для либо начала синтеза определенного белка, либо для начала деления клетки.

1. Лиганды, кодируемые протоонкогенами, обнаруживаются как внеклеточные продукты. Они гомологичны ростовым факторам.
2. Кодируемые протоонкогенами мембранные рецепторы подобны рецепторам первого типа, которые имеют один трансмембранный домен, обладающий тирозинкиназной активностью и способный связывать гормоны и ростовые факторы.
3. В нормальных клетках ГТФ-связывающие белки присутствуют как в плазматической мембране, так и в цитоплазме. Мембранные G-белки передают сигнал от рецепторов третьего типа, имеющих семь трансмембранных тяжей, на эффекторные системы плазматической мембраны. Внутриклеточные G-белки принимают участие в регуляции синтеза и транспорта белков. G-белки медленно гидролизуют ГТФ до ГДФ и переходят в неактивное состояние. Белки, кодируемые протоонкогеном *ras* (*ras*) и рядом других онкогенов, родственны ГТФ-связывающим белкам.
4. Ядерные рецепторы гормонов передают сигнал от липофильных сигнальных веществ путем регуляции транскрипции определенных генов. Некоторые протоонкогены принадлежат к этому семейству лиганд-активируемых факторов транскрипции.
5. Ядерные онкосупрессоры блокируют вступление дифференцированных клеток в митотический цикл. Кодирующие их гены также могут быть отнесены к антионкогенам.
6. ДНК-связывающие белки хроматина обладают разнообразными функциями. Некоторые онкогены обнаруживают сходство с факторами транскрипции.
7. Протеинкиназы играют центральную роль в механизме внутриклеточной передачи сигнала. Эти ферменты катализируют фосфорилирование белков, изменяя их биологическую активность, которая возвращается к норме лишь после действия протеин-фосфатаз. К семейству протеинкиназ принадлежат многие белки, кодируемые протоонкогенами.

Мутагены вызывают нарушения регуляции роста и деления клеток и поэтому являются канцерогенными. В онкологии мутации одного

онкогена недостаточно для опухолевой трансформации, нужны множественные мутации или хромосомные aberrации, но вот набор генов делает клетку более чувствительной или резистентной к мутациям даже в одном гене.

Одним из наиболее характерных признаков опухолевой клетки является тотальное деметилирование ее ДНК. Этот эпигенетический по сути своей процесс способен, по-видимому, оказывать крупномасштабное дестабилизирующее геномное воздействие.

Л. Хейфлик в 1960-е годы установил, что клетки, взятые из организма животных, не могут делиться бесконечно, и экспериментально определил, каков критический предел для различных типов клеток. Вынужденная остановка деления из-за укорочения концов хромосом предотвращает накопление критического числа мутаций, которые могут привести к перерождению клеток в раковые. Один из подходов к лечению рака как раз и заключается в инактивации теломеразы (124).

VII.4. ГИБРИДИЗАЦИОННАЯ ГИПОТЕЗА РАКА

Суть рака в том, что раковые клетки выходят из-под контроля размножения. Вопрос, как это происходит? В соматических клетках или в стволовых клетках, расположенных в тканях, идет постоянное мутирование. Обычно буферность клетки настолько велика, что практически любая мутация, включая большую часть мутаций незаменимых белков, но за исключением их мутаций, ведущих к отрицательному доминантному эффекту, нивелируется. Раковые клетки образуются из стволовых клеток, имеющихся почти в каждом органе и ткани, или из дифференцированных (созревших) или малодифференцированных соматических клеток. В первом и втором случае стволовые и дифференцированные клетки подчиняются в норме организму или командам, исходящим из окружающей ткани.

Когда клетка обнаруживает повреждение своей ДНК, она включает механизмы, ведущие к ее самоубийству, апоптозу. Например, радиационные повреждения ДНК в большинстве случаев ведут не к опухолевой трансформации, а к банальному апоптозу. Большинство клеток у человека синтезирует ДНК в середине дня, а подвергаются делению в начале ночи. После опухолевой трансформации данная закономерность нарушается. Если из клеток мышей удалить белок Per2 (Per2), ответственный за временную синхронизацию

клеточного деления, то у таких мышей гораздо чаще образуется рак (142).

Мне хочется предложить гибридационную гипотезу рака. Как развивается рак согласно данной гипотезе? Путем накопления гибридационных мутаций. Если меняется рамка считывания, то функция белка, как правило, исчезает. Пример – СФТР (см. Приложение X). При этом увеличивается нагрузка на аллельный ген. Гомогенные мутации (мутация, ведущие к изменению состава аминокислот) сами по себе не влияют на фенотип из-за избыточной буферности генома. При этом, если мутация распознается иммунной системой, то иммунная система удаляет данную мутированную клетку. Если же мутация не распознается, то вообще ничего не происходит.

Если возникает изогенная мутация, то повреждается 1 белок. Изогенные мутации не регистрируются иммунной системой. Они не дают эффекта на уровне синтеза белка. Мутации такого рода опасны, когда вызывают внутримолекулярную гибридацию и межмолекулярную гибридацию. Если возникают предпосылки для внутримолекулярной гибридации, или два и более белка, если возникают условия для межмолекулярной гибридации. мРНК двух белков содержат участки, которые могут связывать новый участок в результате мутации. Накопление гибридационных повреждений может провоцировать новые и новые и, в конце концов, наступает момент, когда клетка перестает реагировать на апоптотические сигналы. Гибридационные мутации в области онкогенов и апоптоза особенно опасны. Остальные не так уж и мешают, так как клетка совершает самоубийство. Накопление нескольких таких мутаций, не регистрируемых иммунной системой организма и не дающих эффекта на уровне функции белка, ведет к гибридационной блокаде синтеза нескольких белков и т.д. Гибридация белков, ответственных за регуляцию деления клетки и апоптоз, наиболее описаны. Накопление гибридационных мутаций в этих белках ведет к ускользанию клетки из-под контроля их способности к самоубийству со стороны соседей.

Теперь предположим, что произошла изогенная мутация в каком-то совершенно случайном гене или его интроне, но данная мутация, которая никак не отразится на функции белка, может создать ситуацию, когда в предшественнике мРНК данного гена появляется участок комплементарный к одному из участков незрелой мРНК гена, кодирующего белок, который стимулирует фрагментацию

единой сети митохондрий. Функция данного белка будет нарушена, так как мРНК будет в меньшем количестве поступать в цитоплазму и склеивание между фрагментами незрелой мРНК будет мешать процессу трансляции.

Если мутация стойкая, то выбивается один белок, при внутримолекулярной гибридизации или два белка при межмолекулярной гибридизации. Если место склейки слабое или непродолжительное, то эффект необратимый. И наоборот, если есть петли или место склейки прерывистое через петли и слабое, мало Г-Ц. Накопление подобных мутаций ведет к медленному блокированию тканевого (то есть со стороны соседних клеток) контроля за апоптозом данной мутированной клетки. Затем могут наступать хромосомные абберации, так как не функционируют белки. Рак возникает, когда гибридизационные мутации затрагивают регуляцию клеточного цикла и апоптоз.

В конце концов достигается критический уровень для буферности генома и мутации начинают проявляться фенотипически. Гибридизационная гипотеза помогает понять многие странности опухолевого роста или в простонародии, рака. Поэтому всегда в раковых клетках обнаруживается сразу несколько мутаций. Поэтому часто рак возникает при повреждении клеток или сверхнагрузке на них, когда буферность генома снижается.

Итак, когда происходят мутации, ведущие к серьезным повреждениям функции белка, то клетка подвергается самоубийству. Когда возникают мутации, не ведущие к изменению функции белка, но ведущие к изменению его аминокислотного состава, то клетка удаляется за счет иммунного контроля, но когда возникают мутации, не ведущей к изменению аминокислотного состава белка, и не ведущие к серьезным изменениям функции белка из-за того, что уровень гибридизации не очень велик, то эффект может накапливаться. Например, из-за гибридизации не хватает синтеза совершенно нормального белка, но все нормально, затем мутационный ком начинает нарастать. И, в конце концов, когда накапливается несколько таких гибридизационных мутаций, ведущих к разбалансировке самоубийства, клетка ускользает из-под апоптоционного контроля и начинает безудержно размножаться.

Возникновение рака становится ещё более понятным, если вспомнить, что у соматических клеток, которые обычно очень

хорошо защищены, имеются ахиллесовы пяты. Соматические клетки имеют пункты проверки для того, чтобы исключать ошибки. Молекулярная гибридизация может сначала касаться белка, отвечающего за слияние митохондрий, ДРП1 (DRP-1 or DLP-1). Сверхэкспрессия данного белка вызывает резкое фрагментирование (разделение на части) митохондрий (77). Удаление данного белка ведет к ингибированию (подавлению) фрагментирования митохондрий (221). Например, если будет ингибирование белка МТП18 (MTP18), то фрагментация митохондрий будет нарушена. Если будет блокирован синтез белка ДРП-1 (DRP-1), то клетки не будут делиться (228).

Если митохондрии сливаются, то клетка проходит пункт проверки, а вот пункта проверки их разделения нет. Обычно митохондрии быстро делятся. Если митохондрии не фрагментированы, то увеличивается вероятность ошибок при разделении хромосом и увеличивается вероятность неправильного кроссинговера. Клетки не начинают синтез ДНК, пока не проверят функциональные способности митохондрий (201). Кроме митохондрий ахиллесовой пятой клетки является также разделение пластинчатого аппарата Гольджи. Клетки не начинают деление, пока не убедятся, что пластинчатый аппарат Гольджи может фрагментироваться. Если убрать белок БАРС, то фрагментация АГ нарушается и возможны неправильное расхождение хромосом или неправильный кроссинговер хромосом (200).

В клетке имеется несколько ахиллесовых пят, которые обычно и ведут к возникновению рака, в такой сложнейшей и контролируемой на самых разных уровнях системе, какой является организм млекопитающих и в частности человека. Одна из таких слабых точек недавно открыта в лаборатории Национального института здоровья США. Для того чтобы блокировать возможность делиться для клеток, у которых повреждены митохондрии, природа создала механизм по проверке функциональных возможностей митохондрий. Перед тем, как начать синтезировать новую двойную спираль ДНК (чтобы потом эти две двойные спирали отошли в дочернюю и материнскую клетки), отдельные митохондрии сливаются с единую сеть. Если они сделать это не способны, то клетка не может войти в фазу синтеза ДНК и поэтому не делится. Если же митохондрии проходят данный контрольный тест, то затем они должны снова разделиться на мелкие фрагменты.

В норме митохондрии постоянно сливаются и разделяются. Есть специальные белки, которые способствуют слиянию и есть белки, которые стимулируют разделение митохондрий на более мелкие фрагменты. Перед самым началом синтеза второй двойной нити ДНК митохондрии сливаются, так как белок, отвечающий за их слияние, синтезируется в большом количестве. Затем белок деградирует, а синтез его блокируется и митохондрии снова начинают фрагментироваться. Если удалить белок, ответственный за деление митохондрий, или сделать постоянным высокий уровень синтез белка, ответственного за слияние митохондрий, то митохондрии перед делением клетки оказываются неразделенными, они имеют большую длину, что значительно затрудняет клетке правильное выстраивание хромосом.

Если по каким-либо причинам не произойдет разделения митохондрий, то при расхождении хромосом во время митоза, крупные митохондрии будут мешать выстраиванию пар хромосом. При такой диспозиции хромосом при кроссинговере возникает значительно большее количество ошибок. Из-за того, что в клетке останутся длинные митохондрии, частота ошибок в кроссинговере резко возрастает и далее со всеми остановками до тех пор, пока клетка не выйдет из-под контроля регуляторной системы контроля, предотвращающей нелимитированное деление. Далее хромосомные aberrации ведут к все большему и большему накоплению мутаций, пока мутации не затрагивают те гены, которые кодируют белки, ответственные за регуляцию апоптоза и клеточного деления.

В результате случаются ситуации, когда разделение или кроссинговер хромосом нарушается. В результате возникают хромосомные повреждения (abberации) (141). Далее данная клетка выходит из подчинения организму и начинает неограниченно делиться. Это и есть рак.

Поэтому вполне возможна такая гипотеза возникновения рака. 1. Возникает невидимая мутация в интроне или в экзонах генов, ответственных за разделение между дочерними клетками крупных органелл. Клетка борется с гибридизацией с помощью белкового комплекса под названием РИСК и белка Дайсер. Однако если такие гибридизационные нарушения накапливаются, то возникает случайный кроссинговер и далее скорость накопления мутаций резко возрастает. Особенно опасно, когда молекулярная гибридизация повреждает молекулы, ответственные за апоптоз (самоубийство клетки). Апоптоз не удаляет клетки, которые

неправильно делятся, возникают предпосылки для неправильного кроссинговера или других хромосомных aberrаций, далее aberrации вызывают резкое ускорение мутаций белков, ответственных за поддержание контроля за делением, и клетки выскальзывают из-под такого контроля.

Итак, скорее всего, раковые клетки возникают вследствие накопления гибридизационных мутаций в белках, являющихся ахиллесовой пятой для клеток.

ПРИЛОЖЕНИЕ VIII. ЕСТЬ ЛИ У ГОРОХА ГЕН МОРЩИНИСТОСТИ?

В данном приложении я приведу анализ того, существует ли гены, ответственные за некоторые фенотипические признаки, которые были использованы Менделем.

В статье Бхаттачария с соавторами (134) в разделе "Обсуждение полученных данных" читаем на стр. 118, строка 16 сверху. "Морщинистый фенотип ВЕРОЯТНО (я выделил слова, которые показывают, что все эти рассуждения являются ПРЕДПОЛОЖЕНИЯМИ – С.М.) вызван нуклеотидной вставкой размером 800 бт. Вставка, СКОРЕЕ ВСЕГО, вызывает потерю последних 61 аминокислот белка (SBEI)СБЕИ. На той же странице авторы пишут, что никто точно не знает, какой сорт гороха использовал Мендель. На стр. 119 авторы пишут, что полученные данные иллюстрируют (не доказывают – С.М.) значение процесса синтеза крахмала в определении состава горошин. СКОРЕЕ ВСЕГО (текст выделил я – С.М.), эффект мутации в локусе r (участок данного белка – С.М.) вызывает снижение синтеза крахмала из-за того, что уменьшается активность фермента, вызывающего разветвление полимеризации сахаридной цепочки крахмала".

МОЙ КОММЕНТАРИЙ. Итак, все эти рассуждения есть не более чем гипотезы. Никто толком всю метаболическую цепочку не исследовал. 29 работ ссылаются на данную статью и ни в одной потом не уделено внимание всей метаболической цепочке. Это так и осталось никем не доказанным ПРЕДПОЛОЖЕНИЕМ.

Читаем дальше. "Уменьшение активности белка СБЕИ, вызывает, ВЕРОЯТНО, снижение образования крахмала потому, что субстрат для синтеза крахмала, невосстановленный конец глюкозной цепочки в крахмальном полимере становится ограниченным. Уменьшение синтеза крахмала МОЖЕТ в свою очередь вести к

накоплению сахарозы в развивающемся эмбрионе гороха и тем самым вызвать увеличение осмотического давления, содержание воды, размеров клеток и формы горошин".

МОЙ КОММЕНТАРИЙ. Опять все это лишь ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ. Ни один из этих шагов не исследован и не доказан. Сами авторы пишут, что почти ничего не известно, как связано изменение биосинтеза сохранившегося белка ограничивать продукцию крахмала (стр. 120, 1 строка справа). В настоящее время, как пишут авторы, можно только ПРЕДПОЛАГАТЬ, что изменения осмолярности вызвано накоплением сахарозы и это является ведущим фактором, определяющим строение горошин. И в 1869 г. и в 1948 г. об этом вообще ничего толком не было известно. Я не стану более утомлять читателя специальными терминами. Кто хочет, пусть возьмет статьи и удостоверится, что я прав. Она доступна в Интернете.

А что же вообще известно по данному вопросу? Морщинистый фенотип вызывают две мутации r (r) и rb (rb). Последняя мутация возникла в США и затем была импортирована в Европу только в 1934 г. Мутанты r широко распространены в Европе, так как их горошины более сладкие. Мутантный r (r) ген (белок, отвечающий за разветвление крахмала) дает легко распознаваемый фенотип. Данная мутация также нарушает процессы эмбриогенеза, что позволяет распознать наличие или отсутствие мутантного фенотипа у растений очень рано (134).

У растений, имеющих генотип PP (RR), горошины больше, они сферические и имеют гладкую поверхность. У pp (rr) горошины меньше, они морщинистые. Горошины гибридов Pp содержат больше крахмала и в них увеличена концентрация свободной сахарозы (то есть, нашего пищевого сахара – по-житейски). Это может влиять, а может и не влиять на форму горошин. Мутация в гене r связана с отсутствием одной из изоформ гена, который вызывает разветвление цепочек синтезируемого крахмала. Это может быть либо полное отсутствие этого гена либо повреждение гена регулирующего синтез СБЕИ (134).

С одной стороны, в статье Бхаттачария и соавторами (134) написано, что мутация вызвана добавлением 300 нуклеотидов, что, скорее всего, связано с нарушением сплайсинга, а с другой стороны, подобная трансформация ведет к потере последних 61 аминокислоты из белка СБЕИ.

Бхаттачария и соавторы (134) пишут, что мутация СБЕИ, видимо, ведет к уменьшению продукции крахмала, так как при отсутствии ветвление крахмальной цепи число концевых остатков глюкозы на единицу синтезируемой молекулы крахмала, уменьшается, но тогда может быть просто больше молекул крахмала, одновременно синтезируемых в пластинчатом комплексе Гольджи. Так, что объяснение более, чем странное. В пластинчатом комплексе Гольджи имеется сложнейший и богатейший набор ферментов гликозилирования и такое простое объяснение, как говорят сейчас дебилы, не тянет. Уменьшение расходования глюкозы на цели синтеза крахмала будто бы может вести к ее избытку и увеличению синтеза сахарозы, но для этого нужен и избыток фруктозы. Значит, либо ее синтез, либо ее транспорт должны быть увеличены, либо ее расходование для гликозилирования должно быть уменьшено.

Сложная форма горошин, по мнению авторов статьи, может быть связана с уменьшенным содержанием амилазы? Почему и как – это совершенно не известно. Не ясно также, как эта мутация изменяет синтез легумина и накопление в горошинах липидов. Авторы отмечают, что мутантные фенотипы у других видов часто дают совершенно другие гены, хотя при них также увеличено содержание свободной сахарозы и аминокислот в горошинах, уменьшено количество белков-консервантов, проламинов, снижен уровень синтеза крахмала.

Некоторые из этих мутантов имеют дефекты в биосинтезе крахмала. Далее идут рассуждения о сочленении биосинтеза крахмала и т.д. Они научного интереса не представляют и я их опущу. Рассуждения о роли осмотического давления и регуляции формы горошин тоже основаны на фантастических допущениях (134).

Мой оппонент (22) утверждает, что форма горошин гладкие против морщинистые обусловлена в горохе мутацией гена, разветвляющего крахмал. Но никто не проверял, будет ли горошины морщинистые, если удалить весь ген, разветвляющий крахмал (134). Нет уж, друг мой, я внимательно следил за руками. Это не фермент определяет морщинистость. Нет, мутация в данном ферменте и только в генотипе гороха дает морщинистость горошин, а вот гена, который определяет морщинистость и гладкость, нет. Думаю, что морщинистость горошин можно вызвать мутациями в других генах. Но пока такие эксперименты не делались.

Между тем формальные генетики представляли дело так, что если взять ген и пересадить в наследственный аппарат риса, то там тоже будет морщинистость. Но, увы, нет морщинистости у зерен риса. Start-branching enzyme есть в водорослях. Даже в самой малой из известных эукариотических клеток микроспоридий, которые живут непосредственно в цитоплазме клеток хозяина, есть большинство генов, в том числе и СБЕИ, но там нет горошин. Например, в микроспоридиях есть все гены, ответственные за строение ядра, транспорт белков, и они практически те же самые, что и у человека.

Мой оппонент утверждает (22), что будто бы уже найдены гены ответственные за морщинистость в горошинах. Поэтому ещё раз повторяю – нет гена гладкости и гена морщинистости. Но не надо путать ген, который определяет морщинистость горошин и общий для всех растений ген, мутация в котором определяет морщинистость горошин. Есть мутация гена, кодирующего белок, ответственный за создание ветвей при синтезе крахмала. Мутация одной из изоформ ведет к морщинистости. Доказано только, что в этих сортах есть такая мутация. А механизм вообще не расшифрован и никто это делать не собирается. Точно такая же мутация дает морщинистость у гороха, но нет морщинистости у риса, фасоли, сои или пшеницы. Не надо господа либералы и демократы передергивать. Даже этот ген есть у микроспоридий с их чрезвычайно редуцированным геномом до 2 МБ. Все гены одинаковы по функции у всех организмов. Их наборы почти одинаковы у человека и микроспоридий. Наборы у всех живых существ более или менее эквивалентны.

Пока не установлено, что именно пересадка локуса описанного белка даст горошинам морщинистость. Не проверен весь каскад реакций биохимических. Одни предположения. Не проверено, а будет ли мутация в гене которые расположены после действия гена разветвления крахмала давать такую же фенотипическую признак – морщинистость горошин.

Более того, оказывается, фермент, разветвляющий крахмал есть также в других растениях. Сам фермент был открыт (клонирован) только в 1969 году, а трехмерная структура клонированного фермента была расшифрована только в 2008–2009 годах (171). Не проверено, а будет ли удаление данного белка давать такой же фенотип, будет ли мутация в гене, расположенного после биохимического этапа разветвления крахмала, давать такой же фенотип и т.д.

Итак, мой глубокоуважаемый оппонент статью о гене гороха, видимо, не читал, иначе бы понял, что ничего точно не установлено. И вообще я сомневаюсь, что мой оппонент опубликовал хотя бы одну статью в рецензируемом научном журнале. Что касается утверждения моего оппонента о том, что известны гены ответственные за морщинистость горошин, то оно является лживым.

IX.1. ЗЕЛЕНЬ ЦВЕТ ГОРОШИН И СТАРЕЮЩИХ ЛИСТЬЕВ

Далее я решил узнать, а что же нового получено с тех пор по данному вопросу. Я нашел в Интернете статьи, в которых была процитирована статья Бхаттачария. Их оказалось 29 работ. Ни в одной из них не расшифрованы механизмы патогенеза той мутации, которую нашел Бхаттачария с соавторами в своей статье в журнале "Клетка". В самой последней статье, где цитируется Бхаттачария с соавторами, я обнаружил, что, оказывается, до сих пор не известен механизм действия белка СГР, который задерживает разрушение хлорофилла и уменьшает желтизну горошин, а также листьев гороха. Помните признаки у Менделя – морщинистый и желтый, гладкий и зелёный.

Сначала пару вводных слов. Энергия солнца преобразуется растениями в химическую энергию в пластидах с помощью хлорофилла. Это довольно сложная реакция. Очень много сделал для ее расшифровки выдающийся советский исследователь В. Скулачев. Думаю, что он был достоин Нобелевской премии, но Нобели даются в основном американцам, они лучше оплачивают–лоббируют Нобелевский комитет и ее дали Митчелу. Хотя единственные, что сделал Митчелл, он предположил, без всякого обоснования и предсказаний механизм электростатического градиента при действии фотона света. Просто он американец, а наши, советские – им не положено Нобелевских премий.

Цвет зелёный цвет листьев зависит от пластид и содержащегося в них хлорофилла.

Цвет стручков (зелёный–желтый) определяется мутацией *i* (и) гена, регулирующим не только цвет стручков, но и определяющим зелёный цвет падающих листьев. Зелёный цвет стручков определяет мутация *I* гена у гороха (215).

Высшие растения содержат два вида хлорофилла а и б. Хлорофилл а является основным, он превалирует. По химическому строению хлорофиллы — магниевые комплексы различных тетрапирролов. Хлорофилл образует сложные комплексы агрегаты с белками.

Пожелтение листьев вызывается обнажением (снятием покрытия) с предсуществующих каротеноидов вследствие разрушения хлорофилла, который играет центральную роль в преобразовании энергии солнечного и другого света в химическую энергию фотосинтеза.

Первой ступенькой разрушения хлорофилла-а является дефитиляция (это, как я понял, отщепление фитильных групп от хлорофилла) с помощью хлорофиллазы. Затем из оставшихся остатков хлорофилла удаляются ионы магния. Это приводит к образованию феофорбида-а. Феофорбид-а затем конвертируется в красный продукт разрушения хлорофилла. Он носит название РСиСи (RCC). Он получается с помощью белка, который окисляет феофорбид. Хлорофилл-б сначала превращается в хлорофилл-б, а затем его деградация идет тем же путем, что и у хлорофилла-а (215).

Известны несколько мутаций, которые ведут к блокированию пожелтения листьев (и горошин у гороха). Идентифицировано несколько генов, которые регулируют процесс пожелтения. В частности идентифицированы белки PaO, NYC1 и SGR, которые блокируют пожелтение. Мутантный ген, ответственный за блокирование пожелтения, является очень консервативным среди других видов и он не похож на другие гены. Мутантный белок располагается, как и нормальный белок в пластидах. Мутация проявляется только в горохе. Замена двух аминокислот в оригинальном белке вызвала эту мутацию, которая ответственна за потерю способности к пожелтению у горошин и стареющих листьев гороха. Мутантный ген имеет слабый доминантно-негативный эффект и подавляет функцию нормального белка, ответственного за деградацию хлорофилла (215).

Хотя я и дилетант, но, как я понял из статьи (215), замена соответствующего участка белка в рисе мутантным участком белка, взятого из генома гороха, не вызвала существенных изменений в процессе пожелтения листьев у риса. Другими словами, сам по себе мутантный ген "зелености" при пересадке в геном риса не вызвал появления "зелености".

Функция гена, который мутирован в таких сортах, не известна (215). Она проявляется только в геномном окружении гороха. Только тогда химерный белок дает зеленый фенотип, когда часть наследственной информации из риса встраивается в генотип гороха.

Зеленый цвет горошин и стручков и стареющих листьев – это рецессивный признак. Следовательно, это неработающий не обладающий доминантно негативным эффектом ген. При наличии такой мутации листья становятся менее функциональными, несмотря на повышенное содержание хлорофилла а и б во время старения листьев и их опадения.

I (и) ген вовлечен в деградацию хлорофилла. Как действует данный белок, на момент 2007 г. было не известно. Обнаружена замена нескольких аминокислот в мутантном белке, по сравнению с нормальным белком.

И (i) ген располагается в пластидах. Это доказано путем создания химерного, то есть не существующего в природе белка из мутанта и белка, испускающего в живом состоянии зелено-желтый свет при облучении сине-зеленым светом (такое свойство называется флуоресценцией).

Что и почему определяет пожелтение горошин? Есть ли хотя бы один ген, который отвечает за пожелтение, пока не ясно. А вот мутация в гене I (и) вызывает блокирование деградации хлорофилла, что задерживает пожелтение. Как и почему, опять же не ясно.

Если же удалить ген, будто ответственный за "зеленость" горошин, то ничего не произойдет, то же самое ничего не будет, если из генома удалить ген, будто бы ответственный за желтизну горошин. Самое интересное, что такого гена просто напросто нет. Есть ген, мутации в котором и только в горохе дают зеленость горошин, но тот же самый ген никакой зелени в рисе не дает.

Главный урок, который мы должны извлечь из анализа опытов Менделя на основе современной клеточной биологии такой – без генетической программы не проявляется морщинистость гороха. Общий вывод, вытекающий из моего анализа литературы очень простой. Нет никаких генов, которые кодируют какие-либо признаки сами, без участия всего генотипа. На этом я остановлюсь

и не буду идти в дебри сложных научных фактов и интерпретаций. Отмечу лишь, что длина основания стебля гороха определяется мутацией в ферменте гиббереллин-три-бета-гидроксилазы (215). Но это отдельная история.

ПРИЛОЖЕНИЕ IX. НАСЛЕДОВАНИЕ ГРУПП КРОВИ

Возьмем теперь, ситуацию с наследованием групп крови (написано на основе данных Интернета) и посмотрим ещё раз, а есть ли прямая связь ген-признак. В данной главе я не буду подробно рассказывать о клиническом значении групп крови, а расскажу лишь о генетических аспектах, которые как я подозреваю, большинство российских ученых не знают до конца. Я уверен, что подавляющее их большинство считает, что наследование группы крови происходит вроде бы по закону Менделя. Например, из статьи в русскоязычной Википедии может сложиться впечатление, что так оно и есть. Согласно учебникам, группы крови наследуются как кодоминантные признаки. Термин кодоминантный описывает ситуацию, когда наличие одной доминантного признака не влияет на наличие или отсутствие другой. Однако давайте попробуем посмотреть, действительно ли группы крови передаются на основании простейшей схемы ген-признак.

Что же такое группы крови? Существование 4 групп крови ученые доказали в начале 20 века. Австрийский ученый Карл Ландштайнер, смешивая сыворотку крови одних людей с эритроцитами, взятыми из крови других, обнаружил, что при некоторых сочетаниях эритроцитов и сывороток происходит «склеивание» - слипание эритроцитов и образование сгустков, а при других - нет. Далее, изучая строение красных клеток крови, Ландштайнер обнаружил особые вещества. Он поделил их на две категории, А и В, выделив третью, куда отнес клетки, в которых их не было. Позже, его ученики - А. фон Декастелло и А. Штурли - обнаружили эритроциты, содержащие маркеры А- и В-типа одновременно. В результате исследований возникла система деления по группам крови, которая получила название АВО. Этой системой мы пользуемся до сих пор: I (0) - группа крови характеризуется отсутствием антигенов А и В; II (А) - устанавливается при наличии антигена А; III (АВ) - антигенов В; IV(АВ) - антигенов А и В.

Наконец, врачи установили, что кровь группы 0 можно переливать всем (я здесь упрощаю и не рассматриваю сложности, связанные с резус-фактором). Кровь группы АВ (одной группы по

резус-фактору) нельзя переливать никому, кроме как людям с той же самой группой крови. Наконец, кровь от людей с группой крови А можно переливать людям с группой крови А или АВ, а кровь от людей с группой крови В – людям с группой В или АВ.

Хотя удачные переливания крови проводились и раньше. Так, в истории медицины XIX века описано удачное переливание крови роженице. Получив четверть литра донорской крови, по ее словам, она ощутила, «будто сама жизнь проникает в ее организм». Это открытие позволило избежать потерь при переливаниях, вызванных несовместимостью крови больных и доноров. До конца XX века переливания крови были единичны и проводились только в экстренных случаях, принося нередко больше вреда, чем пользы. Но благодаря открытиям австрийских ученых переливания крови стали значительно более безопасной процедурой, позволившей спасти множество жизней.

В Википедии написано, что "термин «группа крови» характеризует системы эритроцитарных антигенов, контролируемых определенными локусами, содержащими различное число аллельных генов, таких, например, как А, В и О в системе АВ0. Термин «тип крови» отражает её антигенный фенотип (полный антигенный «портрет», или антигенный профиль) — совокупность всех групповых антигенных характеристик крови, серологическое выражение всего комплекса наследуемых генов группы крови.

Известно несколько основных аллельных генов этой системы: А1, А2, В и О. Генный локус для этих аллелей находится на длинном плече хромосомы 9. Основными продуктами первых трёх генов — генов А1, А2 и В, но не гена О — являются специфические ферменты гликозилтрансферазы, которые пришивают моносахара к растущей полисахаридной цепи. Применительно к группам крови данные гликозилтрансферазы переносят специфические сахара — N-ацетил-D-галактозамин в случае А1 и А2 типов гликозилтрансфераз, и D-галактозу в случае В-типа гликозилтрансферазы. При этом все три типа гликозилтрансфераз присоединяют переносимый углеводный радикал к альфа-связующему звену коротких олигосахаридных цепочек. Субстратами гликозилирования этими гликозилтрансферазами являются, в частности и в особенности, как раз углеводные части гликолипидов и гликопротеидов мембран эритроцитов, и в значительно меньшей степени — гликолипиды и гликопротеиды других тканей и систем организма. Именно специфическое гликозилирование

гликозилтрансферазой А или В одного из поверхностных антигенов — агглютиногена — эритроцитов тем или иным сахаром (N-ацетил-D-галактозамином либо D-галактозой) и образует специфический агглютиноген А или В.

В плазме крови человека могут содержаться агглютинины (антитела) альфа и бета, в эритроцитах — агглютиногены А и В, причём из белков А и альфа содержится один и только один, то же самое — для белков В и бета.

Таким образом, существует четыре допустимых комбинации; то, какая из них характерна для данного человека, определяет его группу крови:

альфа и бета: первая (O)

А и бета: вторая (A)

альфа и В: третья (B)

А и В: четвёртая (AB).

В наследовании групп крови есть несколько четких закономерностей. У родителей с I группой крови, будут рождаться дети, у которых отсутствуют антигены А- и В-типа. Если у обоих родителей I группа крови, то у их детей может быть только I группа. Если хоть у одного родителя группа крови I(O), то в таком браке не может родиться ребёнок с IV(AB) группой крови, вне зависимости от группы второго родителя.

У супругов с I и II – дети с соответствующими группами крови. Та же ситуация характерна для I и III групп. Если у обоих родителей II группа крови, то у их детей может быть только II или I группа. Если у обоих родителей III группа крови, то у их детей может быть только III или I группа. Всё потомство людей с генотипами AA (вторая группа) и BB (третья группа) будет иметь генотип AB (четвертая группа). Их фенотип не является промежуточным между фенотипами родителей, так как на поверхности эритроцитов присутствуют оба агглютиногена (А и В).

Люди с IV группой могут иметь детей с любой группой крови, за исключением I, вне зависимости от того, антигены какого типа присутствуют у их партнера. Если хоть у одного родителя группа крови IV(AB), в таком браке не может родиться ребёнок с I(O) группой крови, вне зависимости от группы второго родителя.

Наиболее непредсказуемо наследование ребенком группы крови при союзе обладателей со II и III группами. Их дети могут иметь любую из четырех групп крови с одинаковой вероятностью.

Исключением из правил является так называемый «бомбейский феномен». У некоторых людей в фенотипе присутствуют А и В антигены, но не проявляются фенотипически. Правда, такое встречается крайне редко и в основном у индусов, за что и получило свое название.

Казалось бы, налицо типичное наследование по ген – белок – признак, блестящий пример в пользу формальной генетики. Наследование групп крови системы АВО у человека – типичный пример непрямого переноса кодминирования в рамках законов Менделя. Но!!! И тут все переворачивается с головы на ноги.

IX.1. СЛОЖНОСТИ, СЛОЖНОСТИ...

Когда я начал писать эту книгу, я, как бывший студент медик, считал, что на плазматических мембранах, а по-простому, стенках, красных кровяных клеток имеются белки, которые кодируются специальными генами, ответственными за синтез именно данного белка, который доставляется на плазматическую мембрану эритроцита в процесс созревания красной клетки крови из эритробластов и этот антиген на плазматической мембране эритроцитов узнают антитела из крови людей, которые такие антитела содержат. Например, у людей с группой крови А имеется антиген А на плазматической мембране эритроцитов. На него в крови у людей с группой крови В или АВ имеются антитела, которые приклеиваются к антигену и вызывают, поскольку антитела как минимум дивалентны, то есть имеют два участка приклеивающихся к антигену. Тем самым обеспечивается образование агрегатов эритроцитов. Эти агрегаты закупоривают тончайшие кровеносные сосуды – капилляры и ведет к гибели человека с группой крови А, если ему перелить кровь от человека с группой крови В или АВ.

Вопрос, а откуда у людей с группой крови А взялись антитела против антигена В, которых вроде бы в геноме нет, у меня не возникал. Однако когда я стал глубже изучать детали данного вопроса, то оказалось, что все не так просто. 1. Антигены А и В это не определенные белки, а это почти все мембранные белки, имеющиеся на плазматической мембране эритроцитов. Физическим субстратом, на который образуются антитела, являются в данном случае не участки цепочек аминокислот, а участки цепочек моносахаров. Полимеры, образованные из моносахаров,

прикрепляются во время их транспорта по секреторному внутриклеточному пути, в частности во время пребывания этих белков в пластинчатом комплексе Гольджи, ко всем белкам, имеющим соответствующие места (сайты) на их цепи аминокислот. А таких белков достаточно много, Это не один какой-то белок, а целая группа белков.

Почему же тогда у людей с группой крови А все полисахаридные антигены одинаковы? А все, казалось бы, очень просто. У людей с группой крови А имеется особый фермент, который располагается (локализуются) в клетках в пластинчатом комплексе Гольджи ближе к транс-стороне последнего. Его функция заключается в том, что данный фермент присоединяет моносахар в активированной форме, то есть связанной с фосфатной группой альфа-Н-ацетилгалактозамин к альфа-Д-галактозе, расположенной между моносахарами фукозой и альфа-Н-ацетилглюкозамином. У людей с группой крови В имеется другой фермент гликозилирования белков. Данный фермент присоединяет к той же самой галактозе, расположенной между фукозой и альфа-Н-ацетилглюкозамином ещё одно галактозное кольцо.

Ген, кодирующий эти две гликозилтрансферазы расположен в хромосоме 9. Он содержит 7 экзонов.

У людей с группой крови 0 в целом данный ген похож на ген, гликозилтрансферазы у людей группы крови А. Отличие небольшое – его экзон 6 имеет пропуск нуклеотида. На позиции 261 отсутствует нуклеотид гуанин. Это вызывает не только потерю ферментной активности, данная мутация ведет к тому, что происходит сдвиг в кодонах-триплеттах и в результате синтезируется случайный белок, совершенно не имеющий никакой функции.

В результате галактоза к кольцу указанной выше галактозы не присоединяется. И антиген состоит из 4 моносахаридов: галактоза – альфа-Н-ацетилглюкозамин – галактоза – фукоза. Напомню, что у людей с группой крови А антиген состоит из 5 моносахаридов: галактоза – альфа-Н-ацетилглюкозамин – галактоза (альфа-Н-ацетилгалактозамин) – фукоза. А у тех, кто имеет группу крови В, антиген выглядит так: галактоза – альфа-Н-ацетилглюкозамин – галактоза (галактоза) – фукоза.

Большинство АВО антигенов на конце длинной полилактозаминной цепи, которая присоединена к белку, который называется Банд-3

(или по-русски, линия-3). Функция этого белка заключается в обмене анионов через плазматическую мембрану эритроцитов. Небольшая часть сахаридных антигенов синтезируется на особых гликолипидах, называемых гликосфинголипидах.

Наконец, у людей с группой крови АБ имеются оба антигена: галактоза – альфа-Н-ацетилглюкозамин – галактоза (альфа-Н-ацетилгалактозамин) – фукоза и галактоза – альфа-Н-ацетилглюкозамин – галактоза (галактоза) – фукоза.

Кроме антигенов в крови имеются ещё антитела. Они называются изогемагглютинины. В крови людей с группой крови А имеются антитела против антигена В. У людей с группой крови В имеются антитела против антигена А. У людей с группой крови О имеются оба вида антител. А у людей с группой крови АВ таких антител нет.

Самое интересное, что у новорожденных нет ни тех, ни других антител, но они появляются в течение первого года жизни. Поразительно то, что никто точно не знает, как вообще они могут появиться. Судите сами. У человека группы крови А на мембранах эритроцитов нет и не может быть антигена В, так как у него другая гликозилтрансфераза. Точно также у человека с группой крови В в крови нет и не может быть антигена А, так как у него нет антигена.

В англоязычной Википедии предположено, что антитела против антигена А и В образуются на подобные антигены, попадающие в кровь детей первого года жизни из пищи (растения), с бактериями или с вирусами. Но, во-первых, многие дети в течение года могут обходиться, питаясь только молоком матери. Во-вторых, клеточные барьеры кишечника не пропускают в кровь всякую дрянь. Эпителиальные клетки, выстилающие стенку кишечника ребенка избирательно захватывают и доставляют в кровь ребенка только антитела класса ИгГ (IgG). Антитела же против антигенов А и В относятся к классу ИгМ (IgM), а они через клеточные барьеры кишечника не проходят. Интересно, что люди с группой крови О могут образовывать против антигенов А и В антитела группы ИгГ. Но где же взять сами антигены в крови у этих людей? В-третьих, тогда надо принять также, что у людей с группой крови А могут образовываться антитела против антигена А на антигенах, проникающих через кишечный барьер. Та же история с антителами против В у людей с антигеном В. Эти антитела и лимфоциты должны в течение первого года быть инактивированы тимусом.

Для преодоления противоречия был предположен вирусный перенос антигенов. Но никто пока этого не продемонстрировал.

На самом деле, ситуация много, много сложнее. Так называемые антигенные детерминанты есть не что иное, как цепочки, состоящие из моносахаров, типа, глюкозы, фруктозы, фукозы, галактозы и т.д. Эти цепочки присоединены к мембранным белкам, локализованным на плазматической мембране эритроцитов. Думаю, что точно такие же антигенные детерминанты должны быть и на плазматической мембране лейкоцитов и вот почему. Как я уже писал о внутриклеточном транспорте белков, все мембранные белки, идущие на плазматическую мембрану, проходят через пластинчатый комплекс Гольджи.

Здесь располагается множество белков, так называемых ферментов гликозилирования. Именно эти белки отрезают или присоединяют моносахара к цепи аминокислот или к начальной цепи моносахаров, которая была прикреплена тогда, когда белок находился в просвете эндоплазматического ретикулума. В большинстве клеток в самом ближнем участке пластинчатого комплекса Гольджи располагаются ферменты, присоединяющие галактозу и аминокислоты. Затем, в более отдаленных участках пластинчатого комплекса располагаются ферменты, которые присоединяют фукозу и сиалиновую кислоту. Они, конечно, могут менять свое расположение, да и доступность моносахаров не всегда соблюдается. Но в целом формируются такие моносахаридные цепочки, которые более или менее отражают генотип данного организма. Тем самым формируются специфические последовательности моносахаров.

Антитела против антигена А относятся к классу IgM. Они обычно образуются в первые годы жизни путем сенситизирования к различным веществам окружающей среды. АВ0 типы антигенов имеются у некоторых человекообразных обезьян, таких как горилла, шимпанзе...

Липиды синтезируются на основе совершенно других генов, не генами, обуславливающими синтез антитела против антигена А или В. Кроме того, чтобы получить такую длинную полилактозаминную цепь на белке линия-3, он должен очень долгое время быть связанным с пластинчатым комплексом Гольджи. Это требует особой организации функциональной активности пластинчатого комплекса, а это все новые и новые гены, вовлеченные в, казалось

бы, простейшую цепь от гена до признака. В эту цепь вовлечена масса ферментов пришивающих моносахара к удлиняющейся полисахаридной цепи. Сейчас известно более 180–200 таких гликоферментов, расположенных на уровне аппарата Гольджи. Их функция широко перекрывается и поэтому они могут компенсировать отсутствие любого из этих двух десятков ферментов.

Наконец, значительная часть полисахаридных антигенных группировок пришивается не к белкам, а к липидам, а для их синтеза и гликозилирования требуются добавочные ферменты, а значит, новые и новые гены, не связанные напрямую с белками, ответственными за образование антигенов А и В.

Но это ещё не все сложности. В мембране эритроцитов человека содержится более 300 различных антигенных детерминант, молекулярное строение которых закодировано соответствующими генными аллелями хромосомных локусов. Количество таких аллелей и локусов в настоящее время точно не установлено.

Итак, и здесь найти прямую цепочку ген – белок – признак не получилось. Как оказалось такая, казалось бы, простейшая система наследования неожиданно оказалась настолько сложной, что многие принципиальные вопросы до сих пор не решены медицинской наукой. Именно поэтому при переливании иногруппной крови даже в соответствии с правилами совместимости так часты были осложнения.

Таким образом, ни при наследовании свойств горошин ни при наследовании групп крови нет прямой связи между информацией, записанной в последовательности нуклеиновых кислот и фенотипическими признаками. Связь эта очень опосредованная и в ее реализации принимают участие сотни белков.

ПРИЛОЖЕНИЕ X. НАСЛЕДОВАНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗКА ГЕН–ПРИЗНАК?

И, наконец, давайте посмотрим на реальное сложное наследование одной очень четкой мутации, на примере наследственного заболевания человека муковисцидоза (написано по материалам англоязычной Википедии). Муковисцидоз – это, казалось бы, пример типичного рецессивного заболевания. (Замечу в скобках, что в настоящее время известно более 4500 болезней, которые

классифицируются как генетические заболевания. Только небольшая часть из них картирована и для еще меньшей установлен биохимический механизм, с помощью которого ген осуществляет свою функцию. Принято различать хромосомные, моногенные и полигенные (мультифакториальные) наследственные болезни. Сведения о них собраны в Базе данных MIM, которую легко найти в Интернете. Рецессивные генетические болезни, такие как муковисцидоз, проявляются в том случае, если повреждены оба аллеля гена). Почему я выбрал муковисцидоз? Дело в том, что белок, мутация в котором ответственна за заболевание мне хорошо знаком. Я этим вопросом занимался чуть-чуть и знаю механизмы транспорта данного белка.

Итак, муковисцидоз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. В основе заболевания лежит мутация в последовательности нуклеотидов белка, который по-английски называется *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Более часто употребляют сокращенное название *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR, СФТР). Точное русское название будет таким – трансмембранный регулятор электрической проводимости фиброза ведущего к образованию пузырей. Мы будем называть данный белок на основе первых букв его английского названия – СФТР.

СФТР – это человеческий ген, который предоставляет инструкции по изготовлению белка СФТР. Этот ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Он состоит из 1480 аминокислот и кодируется 230 000 парами нуклеотидов. Следовательно, в его составе имеется довольно много интронов. Трёхмерная упаковка белка СФТР довольно характерна. Он имеет 12 гидрофобных, то есть составленных из аминокислот, которые не смачиваются водой. У этих аминокислот нет полярных группировок. После полимеризации в полипептид такие участки напоминают углеводороды нефти. Для того, чтобы уменьшить общую энтропию системы, эти гидрофобные участки оказываются внутри липидного бислоя, будучи защищенными от молекул воды гидрофобной зоной бислоя. В цитоплазму и в просвет органелл, через которые проходит белок, обращены только петли связывающие эти десять гидрофобных участков.

Данный белок функционирует как трансмембранный канал, пропускающий преимущественно в одном направлении ионы хлора из цитоплазмы наружу от клетки или из цитоплазмы в просвет органелл секреторного пути или органелл, связанных с поглощением веществ из внеклеточной среды, эндоцитозом. Такие хлорные каналы найдены в эпителиальных клетках многих органов, продуцирующих слизь, слюну, пот, слезы и пищеварительные ферменты. Функция таких каналов очень важна для выделения из клеток и транспорта белков, которые входят в состав секреторируемых жидкостей. Причина состоит в том, что перенос ионов хлора из цитоплазмы в просвет органелл данных двух путей или через плазматическую мембрану, выстилающую апикальную или верхушечную часть клеток, вода устремляется за ионами хлора и тем самым разжижает состав секрета.

Мутации, вызывающие муковисцидоз (чаще всего это удаление аминокислоты фенилаланина на позиции номер 508) сравнительно давно и встречаются у тысяч или миллионов людей. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1:2000 — 1:2500 новорожденных. Если оба родителя гетерозиготные и носители мутировавшего гена, то риск рождения больного муковисцидозом ребенка составляет 25 %. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.

Белок, который называется трансмембранный регулятор муковисцидоза, представляет собой мембранный белок, полипептидная цепочка которого 12 раз пронизывает двойной слой липидных молекул эндомембран вдоль секреторного пути, а потом и плазматической мембраны. СФТР синтезируется из мРНК на мембране цистерн эндоплазматического мембранной сети. 12 гидрофобных участков его аминокислотной цепи пронизывают во взаимно перпендикулярных направлениях мембрану и образуют как бы канал, образованный этими 12 цепочками аминокислот. При этом аминокислоты, которые имеют полярные группы, оказываются ориентированными внутрь канала и он приобретает гидрофильные свойства, то есть смачивается водой. Через этот канал и проходят в одном направлении – из цитоплазмы в окружающую внеклеточную среду (или в просвет внутриклеточных мембранных органелл, в которых оказывается в данный момент белок СФТР) отрицательно заряженные и окруженные водной оболочкой ионы хлора. Данный белок ориентирован таким образом, что в просвет внутриклеточных вакуолей или во внеклеточную среду, если белок оказывается

доставленным на верхушечную (то есть смотрящую в просвет трубчатых структур, образованных эпителиальными клетками) плазматическую мембрану, смотрят только очень короткие петли, связывающие гидрофобные участки цепи, участки, которые находятся внутри гидрофобной зоны мембраны. В тоже время оба конца цепи и три глобулярные участка данного белка смотрят в цитоплазму, независимо от того, где он находится в каждый данный момент его жизни. Если он оказывается на плазматической мембране, то ионы хлора откачиваются в окружающую среду. Если же он функционирует на одной из мембранных вакуолей, то ионы хлора двигаются внутрь просвета ее и не могут пройти обратно. В результате число отрицательно заряженных ионов в цитоплазме уменьшается и ее кислотность снижается. Она приобретает щелочные свойства. Напротив, содержимое вакуолей и внеклеточной среды в результате функции белка СФТР закисляется. Вместе с ионами хлора идет вода и тем самым находящиеся в просвете желез белковые секреты разжижаются.

Во время синтеза СФТР на рибосомах, прикрепленных к мембранам эндоплазматической сети, данный белок встраивается в ту же самую мембрану, к которой была прикреплена рибосома. Для прикрепления в эндоплазматической сети СФТР имеет сигнальную последовательность на азотном конце. При встраивании в мембрану происходит пронизывание аминокислотной цепью двойного слоя липидов. Пронизывание бислоя происходит аж двенадцать раз. Поэтому цепь образует на мембране как бы зиг-заг. Белок располагается относительно мембраны таким образом, что в просвет эндоплазматической сети оказываются обращенными только 6 коротких петель аминокислотной цепи. Оба азотный и углеродный концы полипептидной цепи обращены в цитоплазму. В промежутке между первыми 6 гидрофобными участками белка и вторыми 6 гидрофобными участками, которые, как я уже сказал, пронизывают взад и вперед мембрану и располагаются внутри нее, имеется сферический клубок, образованный цепью аминокислот. Похожие, но меньшие по размерам клубки имеются на азотистом и углеродном концах полипептидной цепи, а также рядом в большом срединным клубком.

Две пары по 6 гидрофобных участков образуют как бы кольцевой забор внутри мембране, отгораживая от липидов центральный канал. При этом полярные группы аминокислот этих гидрофобных участков обращены в просвет данного канала, а неполярные

абсолютно гидрофобные участки смотрят наружу от трансмембранного канала.

В результате подобной организации указанный канал оказывается доступным для попадания туда ионов хлора, которые, как известно, окружены экраном из поляризованных молекул воды и имеют резко отрицательный заряд.

Сгустки аминокислот выполняют роль клапанов. Они образуют круг вокруг частотола из 12 трансмембранных участков и закрывают гидрофильный канал со стороны цитоплазмы. При подходе иона хлора круг размыкается и в пространство между аминокислотными клубками проникает ион хлора. При этом одна из аминокислотных петель закрывает вход в указанный трансмембранный канал. Затем петля отходит и ион хлора идет в трансмембранный канал, а клубки прикрывают канал со стороны цитоплазмы. Тем самым канал для ионов хлора работает как бы в два такта.

Он может пропускать ионы хлора только в одном направлении – из цитоплазмы в просвет органеллы, где расположен данный белок или во внеклеточную среду, если белок доставлен на верхушечный (апикальный) участок плазматической мембраны. Данный участок отделен от остальной плазматической мембраны специальными белковыми замками, не пропускающими воду, и смотрит в просвет желез, бронхов или желудочно-кишечного тракта.

На верхушечную плазматическую мембрану СФТР попадает в результате довольно сложного пути. После завершения трехмерной упаковки на мембране эндоплазматической сети, СФТР попадает в мембранные переносчики (как он это делает, пока не ясно). Мембранные переносчики взаимодействуют с белковым мембранным покрытием, имеющим название коатомер.

Затем мембранные перевозчики двигаются в сторону пластинчатого комплекса Гольджи и когда они достигают его, то он с помощью тонкого мембранного цилиндра сливаются с дисками цистерн пластинчатого комплекса. Полного перемешивания мембран дисков и вакуоли не происходит. Они остаются соединенными мембранной трубкой. По трубке происходит диффузия ферментов, которые ответственны за синтез полисахаридных цепей и расположены внутри дисков пластинчатого комплекса.

Как я уже говорил, эти ферменты ответственны за синтез длинных полисахаридных цепей. Полисахаридная цепь синтезируется и на белке СФТР. Она начинает расти от короткой аминокислотной петли, обращенной в просвет вакуоли–переносчика. Интересно, что по трубочке в мембранную вакуоль способны переходить не все 180 ферментов, которые располагаются внутри дисков, а только два или три. Поэтому полисахаридная цепь на белке СФТР образуется особая. Она состоит в основном из одного моносахарида, имеющего аминогруппу. Полисахарид образуется очень большой длины. Это указывает, что связь между пластинчатым комплексом и транспортирующей СФТР вакуолью существует долгое время. То есть на уровне пластинчатого комплекса транспортирующая вакуоль задерживается на некоторое время. Видимо, длина полисахарида оказывает влияние на способность белка СФТР предупреждать забрасывание ионов хлора в обратном направлении.

После окончания синтеза длинной полисахаридной цепи, вакуоль с СФТР идет к органелле, располагающейся после аппарата Гольджи. Здесь она находится долгое время, пока клетке не потребуется начать откачивать ионы хлора из цитоплазмы. Обычно такая необходимость появляется тогда, когда из-вне поступает циклический моно–аденофосфат (циклоАМФ). После этого резко увеличивается способность вакуолей, содержащих СФТР сливаться с верхушечной плазматической мембраной. После сливания СФТР оказывается на верхушечной мембране и выполняет свою главную функцию.

Ионы хлора транспортируются через мембрану без использования химической энергии макроэргов, то есть веществ типа АТФ или ГТФ, где химическая энергия запасена специально для использования внутри клетки для выполнения разного рода работ. Откачка ионов хлора из цитоплазмы ведет к тому, что кислотность в ней уменьшается, а в просвете или во внеклеточной среде увеличивается. Ионы хлора по законам осмоса увлекают за собой воду. При этом белковый секрет или слизь в просвете разжижаются.

Если белка нет на апикальной плазматической мембране, то ионы хлора не увлекают воду и секрет не разжижается. Его заселяют микробы и после безуспешной борьбы с ними человек обычно умирает в возрасте до 30 лет.

В настоящее время идентифицировано около 1000 мутаций гена СФТР. Большинство из них не ведет к развитию болезни. Главной мутацией, вызывающей заболевание является исчезновение из аминокислотной цепочки аминокислоты фенилаланина на 508-й позиции. В результате нарушается образование трехмерной структуры белка и он не может покинуть пределы ЭС. Данная мутация вызывает заболевание в 66% случаев.

Главной мутацией, которая нарушает доставку СФТР на верхушечную плазматическую мембрану является удаление трех нуклеотидов, ответственных за кодирования аминокислоты фенилаланина на позиции 508. Если фенилаланина нет, то нарушается взаимодействие с коатомером 2 и СФТР не покидает эндоплазматическую сеть. После некоторого периода пребывания там он подвергается расщеплению на аминокислоты.

Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название трансмембранный регулятор муковисцидоза. Следствием же повреждения функции белка является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.

Оказывается, как и в случае в серповидно-клеточной анемией, мутация в СФТР может быть доминантной, если рассматривать в качестве признака заболеваемость холерой, при которой образуется много цикло АМФ и больные погибают от потери жидкости из кишечника. Без функции данного белка холера протекает гораздо легче.

В истории с СФТР много остается неясным. И, тем не менее, никаких данных, доказывающих, что муковисцидоз расщепляется по типу Менделевского распределения 3 к 1 я не нашел. Данный белок специфически взаимодействует с 400 различными белками и значит, теоретически мутации всех из этих белков могут вызвать при определенных условиях способны вызвать заболевание сходное с муковисцидозом или сам муковисцидоз. При муковисцидозе могут поражаться практически все органы, где имеются клетки, секретирующие слизь или другие жидкие секреты. И это при всем то, что поражается один и тот же ген СФТР. Однако без гена СФТР (после его искусственного удаления) нет особых поражений у мышей и крыс. У мышей удаление СФТР не дает никакого эффекта. Поэтому и в этом случае говорить о прямой связи ген-признак не приходится.

Итак, СФТР – рецессивное заболевание, но с неполным доминированием нормального гена. Однако и в этом примере видно, что никакой прямой связи между информацией, записанной в гене, и фенотипом нет – эта связь очень сложная и опосредованная. Казалось бы, при муковисцидозе повреждается один ген, но для реализации эффекта данной мутации, для реализации повреждения на уровне фенотипа задействованы сотни других генов.

Таким образом, ни при наследовании групп крови, ни при муковисцидозе нет прямой связи между информацией, записанной в последовательности нуклеиновых кислот, и фенотипическими признаками организма. Связь эта очень опосредованная и в ее реализации принимают участие сотни, а то и тысячи белков.

Итак, особого наследственного вещества, метаболически изолированного от организма, не было и нет.