

ИЕРАРХИЧНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ И ЭВОЛЮЦИЯ

M.A. Волошина

Со времени создания синтетической теории эволюции (СТЭ) прошло около 70 лет. Что изменилось за этот период? Был накоплен фактический материал, детализирующий и подтверждающий основные положения этой теории. Она сталаочно утверждавшейся парадигмой. В середине века сменились приоритеты: рождение и бурное развитие молекулярной биологии привели к новому пониманию жизни – как *информационной системы*. Более того, как системы *многоуровневой*, где функционирование высших уровней – организмов, популяций и экосистем определяется механизмами, сложившимися на низших уровнях – уровнях молекулярных и клеточных взаимодействий. Такой подход предполагает, что ни одна серьезная работа, посвященная изучению генетики и физиологии организмов, не может обойтись без постановки вопроса об их молекулярной основе. Более того, так же как в свое время генетика наполнила содержанием понятие *изменчивости*, теперь молекулярная биология свела абстрактное менделевское представление о *гене* к совершенно конкретным молекулам и их взаимодействиям. Секвенирование геномов множества видов в последние годы дало возможность непосредственно сравнивать тексты наследственных программ – геномы с результатами их реализации – характерными чертами вида.

Как сказалась эта ситуация на теории эволюции? Означает ли она потерю интереса к традиционным эволюционистским проблемам? Являются ли открытые за это время факты и концепции доводами в пользу СТЭ, заставляют ли пересмотреть и дополнить ее или же в корне с ней несовместимы? Эти вопросы не праздные. СТЭ, несмотря на свой солидный возраст и огромный массив экспериментальных данных, говорящих в ее пользу, продолжает существовать в условиях конкуренции с другими теориями эволюции – имеющими не так

много сторонников, но тем не менее бытующими как параллельные теории. Это прежде всего *номогенез* [1] и *неоламаркизм* [2]. Именно генетические и молекулярные данные, полученные в последние годы, эти теории истолковывают как аргументы в свою пользу и утверждают, что они несовместимы с СТЭ.

В настоящей работе рассматриваются те сложные задачи, которые ставит перед эволюционной теорией прогресс в молекулярной биологии и смежных с ней областях – геномике, протеомике и генетике развития.

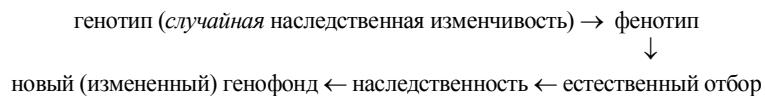
Дарвинизм, ламаркизм и номогенез об источниках изменчивости

Прежде всего, посмотрим на идею Чарльза Дарвина с точки зрения современного разделения на генотип и фенотип. И Дарвин, и Ламарк говорят о фенотипах. Причем оба пытаются ответить на вопрос о причинах удивительной приспособленности этих фенотипов к среде. Оба они в качестве исходной посылки берут и изменчивость фенотипов – как наблюдаемый в природе факт. Глобальное же расхождение начинается в вопросе о причинах этой изменчивости. По Ламарку, вектор причинности направлен от среды к фенотипу и от него – к генотипу, т.е. изменчивость предопределена средой. Дарвин же предполагал противоположную цепочку – *случайный* характер генотипической изменчивости, а затем уже оценку фенотипов средой, т.е. путь «проб и ошибок». Случайность уклонений была принципиальной для Дарвина и являлась практически единственным свойством наследственной изменчивости, о котором он мог говорить.

Еще одна теория, выдвинутая позже, в 1922 г., Л.С.Бергом, – номогенез тоже, в противоположность Дарвину, утверждает неслучайный характер изменчивости, однако причина этой неслучайности заключается, в соответствии с данной теорией, не в среде, как у Ламарка, а в имманентных свойствах организма. Виды таковы, потому что это предопределено заложенной в них программой эволюции, допускающей изменения лишь в строго определенном направлении.

Классическая генетика в период синтеза наполнила дарвиновское представление об изменчивости конкретным содержанием. По своему характеру это был элементаристский подход, сконцентрированный на изучении *элементов целого*: единица изменчивости – ген, а способ ее

реализации – случайные мутации. Этот подход вполне адекватен при одном условии, которое состоит в том, что далее должен происходить возврат от элементов к целому (а требование такого возврата вытекает из системного характера объекта – организма). Более того, вектор влияния генетикой определялся однозначно: генотип влияет на фенотип, обратная же связь осуществляется не в рамках отдельного организма, а в популяции – через естественный отбор и наследственность. Таким образом, причинная связь событий, приводящих к эволюции, в СТЭ имеет следующий вид:



Целостность организма и представление об иерархии генов

Классическая менделевская генетика рассматривала организм как мозаику признаков. Стрелка, ведущая от генотипа к фенотипу (онтогенез), считалась неважной, и ее вполне можно было трактовать по принципу «вход (ген) – выход (признак)».

Представление о целостности организма было принадлежностью эмбриологии и физиологии. Постепенно оно проникало и в генетику развития, и в результате возникло понятие *онтогенетического и генетического гомеостаза*. В теории эволюции этот холистский подход отстаивался И.И.Шмальгаузеном. Характерно название его книги, вышедшей в 1938 г., – «Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии» [3]. С именем этого ученого связано представление о стабилизирующем отборе как поддерживающем видовую форму в стабильных условиях существования.

Аналогичный переход от изучения элементов к пониманию их связей и роли в жизни клетки имел место и в молекулярной генетике. В рамках информационного подхода живое рассматривается как единство генотипа и фенотипа, а каждый биологический вид – как уникальная саморазворачивающаяся программа. В трудах В.А.Ратнера разработано представление о *молекулярно-генетических системах управления*, имеющих иерархическую структуру вложенных друг в друга блоков [4]. Интенсивно изучаются принципы функционирования

таких систем, а именно, генной экспрессии и регуляции. Гены предложено разграничивать на *структурные* и *регуляторные*, что отражает иерархичность их функций в ходе разворачивания наследственной программы развития.

Введено понятие *протеома* как уровня организации, промежуточного между геномным и клеточным. Структура самих белков протеома записана в ДНК, но возникающие между ними связи – это уже следующий уровень. Важно, что связи в этой системе не только горизонтальные – между белками, но и обратные – от белков к ДНК. Этую функцию выполняют ДНК-связывающие белки, кодируемые регуляторными генами. Регуляторные белки не изменяют сам текст ДНК, но определяют, какие из блоков наследственной программы будут запускаться в той или иной клетке. Таким образом, последующие состояния клетки определяются не только ее генами, но и предшествующим состоянием ее протеома.

В бурно развивающейся в последние десятилетия генетике онтогенеза функции отдельных генов и генных систем рассматриваются в контексте целого, т.е. в контексте их места в иерархии белков протеома. Сейчас уже ясно, что эта картина также будет усложняться и дополняться новыми элементами. Недавно открытый новый класс регуляторных молекул – малые ядерные РНК (sn-РНК) претендует на роль в управлении геномом, возможно, не меньшую, чем у ДНК-связывающих белков [5].

Но одновременно со все усложняющейся картиной молекулярных взаимодействий открывается удивительная «простота сложного». Природа действует по принципу детского конструктора: огромное разнообразие форм строится из относительно небольшого числа готовых блоков. Это *модульный принцип* строения всего живого. Он начинает реализоваться на элементарном уровне: биологические молекулы построены из однотипных блоков – четырех нуклеотидов и 20 аминокислот. Далее, гены в ДНК оказываются «собранными» из готовых функциональных блоков – доменов. Домены с одной и той же функцией могут присутствовать в разных белках. Комбинации доменов дают надсемейства белков (белки, имеющие 85–90% первичного сходства и гораздо больше пространственного). Этих надсемейств оказалось всего 500–1000, и большинство из них возникло еще в эпоху первичных клеток (около 3,5 млрд лет назад) [6]. Потрясает контраст этой цифры с морфологическим многообразием организмов. «Генные це-

пи», т.е. сложившиеся функциональные единицы генов и их продуктов, образуют блоки следующего уровня. И наконец, сами клетки и онтогенетические пути – это блоки, из которых строится единый организм. Сложность жизни заключается не в самих элементах, а в многообразии их комбинаций. Таким образом, на первый план выходит изучение этих комбинаций и их иерархий.

Изменчивость: случайность или адаптивная направленность?

Что дает изучение комбинаций и иерархий для понимания ключевого для эволюционной теории вопроса об изменчивости генотипов и фенотипов? Самые бурные дискуссии ведутся вокруг постулата о случайности мутаций. Здесь надо четко разграничивать функционирование генетического текста – онтогенез и изменение самого текста – мутации. Означает ли наличие сложной системы регуляции функционирования генов то, что эта система может направлять, канализировать также изменения в тексте наследственной программы – мутационный процесс? Иными словами, есть ли основания для того, чтобы мутации имели неслучайный, направленный характер, на чем настаивают ламаркисты и сторонники номогенеза?

Прежде всего отметим, что *абсолютная* случайность в СТЭ никогда и не утверждалась, – она предполагалась Дарвином, не зная законов наследственности, но с этим, столетней давности, представлением продолжают спорить оппоненты. Да и Дарвин, говоря о случайности, имел в виду только такую черту вновь возникающих изменений, как их влияние на приспособленность. С точки зрения приспособленности все изменения ДНК случайны (этот постулат СТЭ еще никто не опроверг), но это не значит, что возможны вообще любые изменения наследственной программы. Конечно же, нет.

Границы возможной изменчивости вида задаются, во-первых, уже существующим набором генов, а точнее, их функций и, во-вторых, требованием согласованности отдельных частей программы в ходе онтогенеза. Эти ограничения сформулированы еще в законе гомологических рядов Н.И.Вавилова (1920 г.) и в концепции канализированности изменчивости, разработанной И.И.Шмальгаузеном (1938 г.). Последнюю можно считать мягкой формой номогенеза, вошедшей в СТЭ. Канализированность здесь предстает как изначальное, существующее *до отбора*

ограничение изменчивости. Важно, что в СТЭ это свойство изменчивости не абсолютизируется и не ставится на место отбора, а лишь задает границы возможного материала для отбора.

Другой аспект проблемы направленности изменчивости состоит в том, допускает ли парадигма современной молекулярной генетики вмешательство протеома не только в регуляцию функционирования ДНК, но и в процесс ее изменения. То есть допускает ли она это вмешательство в регуляцию частоты и характера мутаций. И самое главное, что было бы доводом в пользу теории Ламарка, – в регуляцию направленной индукции адаптивных мутаций.

Частота мутаций – признак, сложившийся в ходе эволюции. Известны механизмы ее поддержания на нужном уровне, – например, наличие в клетках репарационных систем. Частота мутаций может регулироваться внутренними и средовыми факторами, и при необходимости она может повышаться. Пример, когда такая высокая мутабильность отдельных клеток предусмотрена в программе онтогенеза, – это клетки иммунной системы: в них именно за счет мутантных перестроек генов формируется разнообразие белков иммуноглобулинов. Другой пример – повышение частоты возникновения мутаций под влиянием неблагоприятных условий. Мы знаем и некоторые механизмы, которыми организм регулирует темпы мутации: ослабление систем репарации, активация перемещений мобильных элементов. То есть неравномерность мутационного процесса, возможность его регуляции со стороны протеома и среды – вещь допустимая. Более того, зависимость признака «частота мутации» от среды имеет приспособительное значение для популяции в целом.

Темпы мутации неодинаковы даже в одном геноме: одни гены мутируют чаще, другие – реже. Это может быть связано с их расположением в хромосоме, с наличием в них «горячих точек» для встраивания мобильных элементов, с активным или «молчанием» состоянием. Интересны эксперименты на бактериях, указывающие на то, что частота мутаций в генах транскрипционно активных выше, чем в среднем по геному. Вполне можно представить механизм, когда избыточное количество РНК гена и сам факт его интенсивной транскрипции усиливают мутационный процесс в нем. Но сами происходящие мутации будут по-прежнему случайными по их влиянию на функцию гена.

Серьезным изменением дарвиновской парадигмы было бы лишь установление *приспособительного характера* этой изменчивости,

имевшего место заранее, до отбора. Надо сказать, что пока серьезных экспериментальных свидетельств такого рода нет. Ибо для этого нужно, чтобы существовал механизм, передающий информацию от белка (измененного в адаптивном направлении) к ДНК его гена. Здесь ситуация такова: классической догмой молекулярной биологии было то, что информация передается только в одну сторону: ДНК → РНК → белок. Затем, с открытием фермента обратной транскриптазы у вирусов, стало ясно, что возможен путь от РНК к ДНК. Это сразу дало почву для возникновения гипотезы (подчеркнем: гипотезы) о принципиальной возможности также пути от белка к ДНК посредством так называемого *соматического отбора*, когда информация из РНК мутировавших в «нужном» направлении соматических клеток переписывается в ДНК половых клеток [7].

Проблема, связанная с этим гипотетическим механизмом наследования приобретенных свойств, состоит не только в том, что обратная транскриптаза обнаружена лишь у вирусов, но и в том, что прямых доказательств такого переноса пока нет. Возможно, они будут получены в дальнейшем, и тогда можно будет обсуждать вопрос, является ли такой способ реализации изменчивости ключевым в эволюции или же он есть лишь дополнение к уже известному способу – ненаправленному мутированию.

Пока же неоламаркисты, настаивающие на системности и упрекающие дарвинистов в механицизме, демонстрируют удивительную предвзятость мышления. Эксперименты, подтверждающие наличие регуляции мутационного процесса, рассматриваются ими в отрыве от уже известных и доказанных огромным количеством фактов механизмов «классического» мутагенеза. Случайность и направленность противопоставляются, тогда как они скорее всего являются взаимно дополняющими сторонами мутационного процесса.

Эпигенетическая наследственность – антитеза менделевской или дополнение к ней?

Основой своих взглядов неоламаркисты называют эпигенетику. Что они под ней понимают? Иногда термином «эпигенетика» они обозначают весь системный подход к организму, т.е. всю генетику развития и эмбриологию. В то же время в генетике сложилось более узкое определение этого термина: он означает механизмы наследственности, не

связанные с изменением нуклеотидной последовательности ДНК. Автор этой идеи Р.Н.Чураев назвал *эпигеном* наследственную единицу, имеющую не менее двух режимов функционирования подчиненных ей генов и способную сохранять каждый из режимов в последовательном ряду поколений [8].

По своей материальной природе эпигены – это совсем не классические гены ДНК, а элементы следующего уровня. Это клеточные механизмы регуляции генетической программы, отличающиеся от давно известных механизмов только тем, что могут передаваться следующим поколениям. Дело в том, что сам текст ДНК зиготы еще недостаточен для начала онтогенеза. Важен и способ его прочтения, определяемый протеомом и состоянием ДНК – тем, какие ее части могут читаться в данной клетке, а какие – нет. Молекулярные механизмы такого «альтернативного чтения» известны, – это метилирование ДНК и регуляторные белки.

Иными словами, геном – программа, которая может иметь несколько способов запуска, или начальных состояний. Этот *надгенный* уровень регуляции обеспечивается регуляторными молекулами яйцеклетки. В сущности, наличие данного уровня означает, что в наследовании участвует не только ДНК, но и некоторые части стоящей над ней регуляторной системы, и это – важное дополнение к классическому представлению о наследственности.

Существенная особенность этой надгенной системы заключается в том, что она более пластична в процессе развития, чем ДНК. Она «подстраивает» функционирование ДНК под изменения окружающей среды. Такие возникшие в ходе жизни организма «настройки» могут через гаметы передаваться и следующим поколениям. Но насколько долговечны эти изменения, вносят ли они вклад в долговременные перестройки генетической программы вида, т.е., опять же, насколько велика роль этого механизма в эволюции, – вопрос пока открытый. Обзор практических изученных случаев эпигенетической и других видов «неканонической» наследственности дан в книге М.Д.Голубовского «Век генетики: эволюция идей и понятий» [9].

Противоречит ли представление об эпигенетической наследственности дарвиновской теории? На наш взгляд, нет, ибо с его помощью описываются лишь новые механизмы изменчивости, но оно не отменяет принципа конечной оценки фенотипа отбором.

Популярность эпигенетических взглядов, наблюдавшаяся в последнее время, не случайна, – она отражает назревшую необходимость

в переходе от элементаристского взгляда на материал эволюции, когда таковыми считаются отдельные гены, к холистскому, когда в качестве объекта рассматривается организм в целом. Необходимость же комбинации этих подходов вытекает из системного характера живого: мы не можем понять целое без знания элементов, но элементы сами по себе, без учета существующих между ними связей не могут объяснить целое.

Иерархия функций генов – иерархия мутаций

До сих пор мы говорили о мутациях генов безотносительно к их функции. Такой подход был принят и уместен на ранних стадиях развития генетики. Но сейчас уже невозможно не учитывать тот факт, что функции разных генов и их белков неравнозначны: есть белки самых древних клеточных процессов, есть надстроившиеся позже системы их координации и межклеточных взаимодействий. Одним из открытий молекулярной эры в биологии стало то, что структуры гомологичных белков у далеких таксонов обладают удивительным сходством. Оказалось, что на молекулярном уровне мы отличаемся от своих далеких предков гораздо меньше, чем на морфологическом.

Опять со всей остротой встал вопрос: что же лежит в основе появления новых таксонов – структурные изменения отдельных белков или же системы их взаимодействий в онтогенезе? Иными словами, не менее актуальным, чем вопрос «как эволюционирует?», стал вопрос «что эволюционирует?».

Для популяционной генетики к моменту ее объединения с дарвинизмом традиционным был подход к генофонду популяций как простой механической совокупности всех генов, а основным микроэволюционным процессом в ней признавалось изменение частот их аллелей – под влиянием естественного отбора, изоляции и дрейфа генов. Белым пятном оставался момент образования нового вида, – неясно было, как может простое накопление новых аллелей привести к качественно новому состоянию генетического гомеостаза. То есть получался разрыв между микроэволюцией как постепенным накоплением межпопуляционных различий и макроэволюцией как образованием новых таксонов с принципиально иной организацией.

В устранении этого разрыва большую роль сыграли идеи Р. Гольдшмидта (1938 г.) о макромутациях и «перспективных монстрах». Суть их заключается в том, что новые виды появляются путем мутаций,

радикально изменяющих онтогенез и, следовательно, фенооблик особи. В свое время эти идеи не были популярны, но прогресс генетики развития в последние десятилетия снова сделал их актуальными, наполнив новым содержанием.

Первыми кандидатами на роль макромутаций стали хромосомные перестройки, затрагивающие функционирование сразу больших групп генов. Вторыми – массовые перемещения мобильных генетических элементов, также индуцирующие мутации или меняющие экспрессию многих генов одномоментно [10]. С формированием представления о блочно-модульном устройстве генетической программы стало ясно, что макромутацией может оказаться и «классическая» мутация одного гена, но гена с особой функцией, а именно, находящегося на верхних этажах управленческой иерархии и влияющего на координацию многих других процессов. Какие именно перестройки онтогенеза, т.е. мутации каких генов, дают начало новым видам, родам и далее по списку? Здесь мы знаем еще очень мало – достаточно лишь для того, чтобы поставить такой вопрос [11].

Важно отметить, что в формирующемся представлении о неравнозначности для эволюции мутаций разных генов нет противоречия с основными постулатами СТЭ – случайным характером изменчивости и ролью отбора как единственного фактора, оценивающего конечный результат – фенотип. Наоборот, исследования мутаций могут заполнить белое пятно СТЭ – выявить механизм видеообразования. В свете этих исследований он представляется как качественно отличный от внутривидовой изменчивости процесс, изменяющий существенные блоки программы онтогенеза.

Все сказанное выше – расширение сложившихся в генетике представлений о наследственной изменчивости, но не пересмотр их основ, заложенных Менделем. Фактически мы переходим от понимания самых простых, элементарных взаимодействий к следующим уровням иерархии регуляционных процессов. И наличие на этих высших уровнях новых закономерностей не отменяет базовые генетические процессы.

С этих позиций можно считать правомерной и постановку вопроса об *эволюции самих механизмов изменчивости*. Следует ожидать, что у организмов со сложной интегрированной программой развития они будут несколько отличаться от таковых у бактерий.

Можно задать также вопрос, почему именно блочно-модульный принцип на самых первых этапах эволюции живого был избран при-

родой в качестве основной стратегии. Ответ здесь, кажется, лежит на поверхности: никакой другой просто не выдержал бы конкуренции во времени. Ведь комбинировать новое из уже готовых частей можно гораздо быстрее, чем собирать каждую часть заново. Этим хорошо объясняется обнаруженная консервативность основных белковых доменов и биохимических путей.

* * *

Подведем итоги. Прогресс новых областей биологии – молекулярной генетики и генетики развития дал ряд открытий, которые невозможно было предсказать исходя из концепций классической генетики. Это – прерывистая доменная структура генов и относительная консервативность доменов, наличие избыточной, не кодирующей белки ДНК, мобильные элементы и эпигенетическая наследственность. Возможно, что некоторые из этих удивительных черт организации геномов окажутся связанными и, скажем, избыточная ДНК явится той самой регулирующей частью системы, которая как раз и подвержена быстрым эволюционным изменениям.

Принципиально важно то, что вновь открытые черты организации живого не отменяют основных принципов классической генетики и синтетической теории эволюции, а расширяют их, показывая, что механизмы, лежащие в основе привычных нам представлений, могут быть гораздо более многообразными, чем это виделось ранее.

Еще одним важным следствием развития генетики стало осознание необходимости целостного, системного подхода к анализу всех процессов, происходящих в живом, в том числе и его изменения в больших масштабах, т.е. видеообразования и эволюции. И если молекулярная генетика уже нашла свое место в теории эволюции как объяснение механизмов самого элементарного уровня эволюции – строения генетических программ, то синтез теории эволюции с генетикой развития только начинается. Здесь предстоит решить вопрос о связи функционирования системы с ее изменчивостью и о путях эволюции самих эволюционных механизмов.

Примечания

1. См.: *Берг Л.С.* Труды по теории эволюции. – Л.: Наука, 1977.
2. См.: *Гродницкий Д.Л.* Эпигенетическая теория эволюции как возможная основа нового эволюционного синтеза// Журн. общ. биологии. – 2001. – Т. 62, № 2. – С. 99–109.

3. См.: Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. – М.: Изд-во АН СССР, 1938. (Переиздано: М.: Наука, 1982).
4. См.: Ратнер В.А. Молекулярно-генетические системы управления. – Новосибирск: Наука, 1975.
5. См.: Маттик Дж. Тайна программирования сложных организмов // В мире науки. – 2005. – № 1. – С. 29–36.
6. См.: Ратнер В.А. Внешние и внутренние факторы и ограничения молекулярной эволюции // Современные проблемы теории эволюции / Под ред. Л.П.Татаринова. – М.: Наука, 1993.
7. См.: Животовский Л.А. Ламарк был прав // Химия и жизнь. – 2003. – № 4. – С. 22–25.
8. См.: Чураев Р.Н. Гипотеза об эпигене // Исследования по математической генетике. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 77–94.
9. См.: Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. – СПб.: Борей Апт, 2000.
10. См.: Ратнер В.А. Генетика, молекулярная кибернетика. – Новосибирск: Наука, 2002. – С. 104–121.
11. Обзор новых взглядов на онтогенез в контексте эволюции см.: Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы. Гены. Эволюция. – М.: Мир, 1986.

Институт цитологии и генетики
СО РАН, г. Новосибирск

Voloshina, M.A. The hierarchy of genetic programs and evolution

The paper analyses the challenges presented to Darwinian evolution theory by new concepts in molecular biology, genetics and developmental biology. New data accumulated in these areas specify and expand the classic evolutionist conception of heredity and variability, but do not contradict to its basis. To comprehend these data in respect to evolution we need a system approach where elements are analyzed in the view of the whole. The Lamarckist interpretation of new genetic data is unconvincing, and another alternative theory – nomogenesis – results from seeing some of well-known variability restrictions in absolute terms. Coming synthesis of Darwinism and developmental genetics is to clarify old evolution problems: mechanisms of speciation and macroevolution.