

Л. П. ЗАХАРЕНКО

ПРЫГАЮЩИЕ ГЕНЫ



ЗАХАРЕНКО Людмила Павловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), преподаватель кафедры цитологии и генетики НГУ

В середине прошлого века американская исследовательница Барбара Макклинток обнаружила у кукурузы удивительные гены, способные самостоятельно менять свое положение на хромосомах. Сейчас их называют «прыгающие гены» или транспозабельные (мобильные) элементы. Открытие долгое время не признавали, считая мобильные элементы уникальным явлением, характерным только для кукурузы. Однако именно за это открытие в 1983 году Макклинток была удостоена Нобелевской премии — на сегодня прыгающие гены обнаружены практически у всех изученных видов животных и растений

Откуда же взялись гены-прыгунчики, что они делают в клетке, есть ли от них польза? Почему при генетически здоровых родителях семья плодовой мушки дрозофилы из-за прыгающих генов может с большой частотой производить мутантное потомство или даже вовсе оказаться бездетной? Какова роль прыгающих генов в эволюции?

Нужно сказать, что гены, обеспечивающие работу клеток, расположены в хромосомах в определенном порядке. Благодаря этому для многих видов одноклеточных и многоклеточных организмов удалось построить так называемые

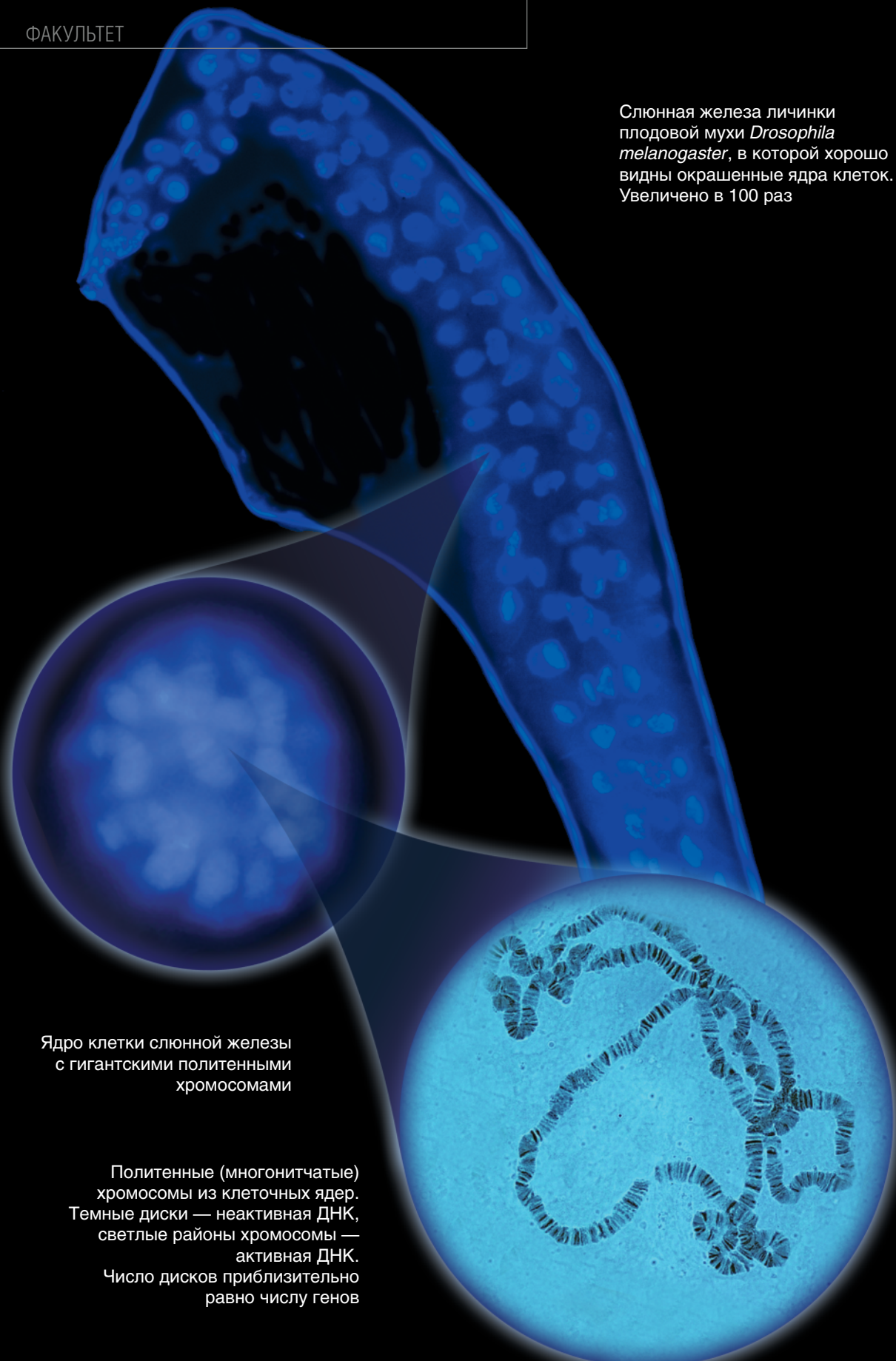


Доля прыгающих генов в геномах разных видов многоклеточных организмов

У многоклеточных прыгающие гены лучше всего исследованы у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* — одного из самых изученных организмов на Земле. В лабораторных условиях дрозофил выращивают в пробирках с питательной средой. Фото Н. Федоровой (ИЦиГ, Новосибирск)

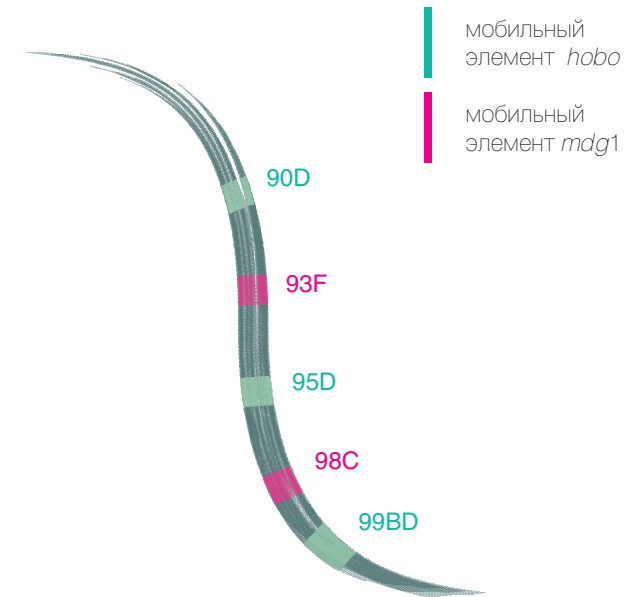


Слюнная железа личинки плодовой мухи *Drosophila melanogaster*, в которой хорошо видны окрашенные ядра клеток. Увеличено в 100 раз

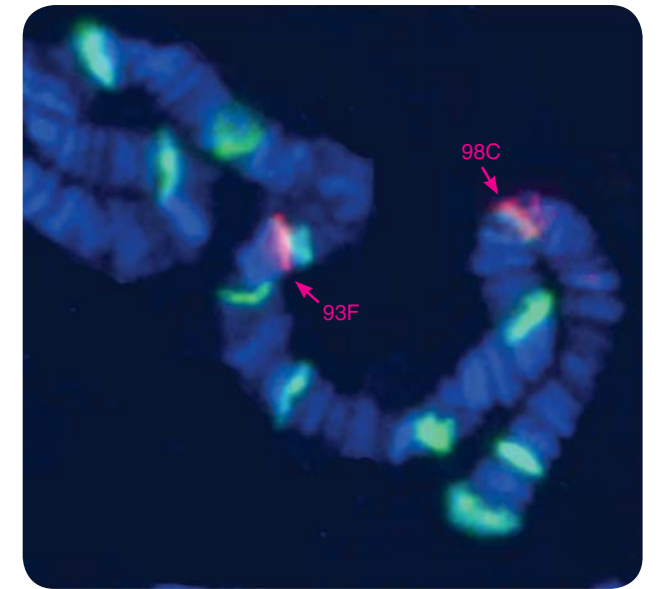


Ядро клетки слюнной железы с гигантскими политенными хромосомами

Политенные (многонитчатые) хромосомы из клеточных ядер. Темные диски — неактивная ДНК, светлые районы хромосомы — активная ДНК. Число дисков приблизительно равно числу генов



Положение мобильных элементов на фрагменте 3R хромосомы согласно базе данных 2000 г.



В 2005 г. анализ распределения мобильных элементов показал, что мобильный элемент *mdg1* свои позиции в том же фрагменте хромосомы не поменял, а число *hobo*-элементов увеличилось в несколько раз, изменилось также их местоположение

Геном одной из линий *Drosophila melanogaster* был полностью расшифрован к 2000 г. Благодаря этому стало известно расположение всех генов, в том числе и мобильных элементов, друг относительно друга. Однако из-за перемещений мобильных элементов их число и расположение на хромосомах может меняться

генетические карты. Однако между генами находится на порядок больше генетического материала, чем в них самих! Какую роль играет эта «балластная» часть ДНК, до конца не установлено, но именно здесь чаще всего и обнаруживают мобильные элементы, которые не только сами перемещаются, но могут прихватывать с собой и соседние фрагменты ДНК.

Откуда ведут свое происхождение гены-попрыгунчики? Предполагают, что по крайней мере часть из них ведет свое происхождение от вирусов, поскольку некоторые мобильные элементы способны формировать вирусные частицы (как, например, мобильный элемент *gypsy* у плодовой мушки *Drosophila melanogaster*). Часть мобильных элементов появляется в геноме путем так называемого *горизонтального переноса* из других видов. Например, установлено, что мобильный *hobo*-элемент (в переводе на русский он так и называется — бродяга) *Drosophila melanogaster* неоднократно заново внедрялся в геном этого вида. Есть версия, что автономность и склонность к «бродяжничеству» могут иметь и некоторые регуляторные участки ДНК.

Полезный балласт

На первый взгляд, прыгающие гены кажутся «эгоистами» или даже «паразитами», особенно если принять во внимание, что несут они информацию лишь о структуре белков, необходимых исключительно для их перемещения. Поэтому складывается впечатление, что основная функция мобильных элементов — самосохранение через размножение.

С другой стороны, большая часть прыгающих генов, несмотря на название, ведет себя смирно, хотя и составляет пятую часть от всего генетического материала *Drosophila melanogaster* или почти половину человеческого генома.

В избыточности ДНК, о которой упоминалось выше, есть свой плюс: балластная ДНК (в том числе и пассивные мобильные элементы) берет на себя удар в случае внедрения в геном чужеродной ДНК. Вероятность того, что новый элемент встроится в полезный ген и тем самым нарушит его работу, снижается, если балластной ДНК гораздо больше, чем значимой.

Некоторая избыточность ДНК полезна так же, как и «избыточность» букв в словах: мы пишем «Мария Ивановна», а говорим «Маривана». Часть букв неизбежно теряется, но смысл остается. Тот же принцип работает и на уровне значимости отдельных аминокислот в молекуле белка-фермента: строго консервативна лишь последовательность аминокислот, формирующая активный центр. Таким образом, на разных уровнях избыточность оказывается своеобразным буфером, обеспечивающим резерв прочности системы. Вот так и мобильные элементы, потерявшие подвижность, оказываются не бесполезными для генома. Как говорится, «с худой овцы хоть шерсти клок», хотя, может быть, здесь лучше бы подошла другая поговорка — «каждое лыко в строку».

Мобильные элементы, сохранившие способность прыгать, перемещаются по хромосомам дрозофилы с частотой 10^{-2} – 10^{-5} на ген за поколение в зависимости от типа элемента, генетического фона и внешних условий. Это означает, что один из ста прыгающих генов, находящихся в клетке, после очередного клеточного деления может поменять свою позицию. В результате через несколько поколений распределение мобильных элементов по хромосоме может измениться очень существенно.

Изучать такое распределение удобно на *политенных* (многонитчатых) хромосомах из слюнных желез личинок дрозофилы. Эти хромосомы во много раз толще

обычных, что значительно упрощает их исследование под микроскопом. Как получают такие хромосомы? В клетках слюнных желез ДНК каждой из хромосом умножается, как при обычном клеточном делении, но сама клетка при этом не делится. В итоге число клеток в железе не меняется, но зато за 10–11 циклов в каждой хромосоме накапливается несколько тысяч одинаковых нитей ДНК.

Отчасти именно благодаря политенным хромосомам прыгающие гены у дрозофилы изучены лучше, чем у других многоклеточных. В результате этих исследований выяснилось, что даже внутри одной популяции дрозофилы трудно найти две особи, которые имеют хромосомы с одинаковым распределением мобильных элементов. Неслучайно считается, что большая часть спонтанных мутаций у дрозофилы вызвана перемещением этих «попрыгунчиков».

Последствия могут быть разными...

По влиянию на геном активные мобильные элементы можно разделить на несколько групп. Часть их выполняет функции, исключительно важные и полезные для генома. Например, *теломерная* ДНК, расположенная на концах хромосом, у дрозофилы как раз и состоит из особых мобильных элементов. Эта ДНК крайне важ-

на — потеря ее влечет за собой потерю всей хромосомы в процессе клеточного деления, что приводит клетки к гибели.

Другие мобильные элементы — откровенные «вредители». По крайней мере, таковыми их считают на данный момент. Например, мобильные элементы класса *R2* могут специфически внедряться в гены членистоногих, кодирующие один из белков рибосом — клеточных «фабрик» по синтезу белка. Особи с подобными нарушениями выживают только потому, что при этом в геноме повреждается лишь часть из множества генов, кодирующих эти белки.

Есть и такие мобильные элементы, которые перемещаются только в репродуктивных тканях, продуцирующих половые клетки. Это объясняется тем, что в разных тканях один и тот же мобильный элемент может производить разные по длине и функции молекулы белка-фермента, необходимого для перемещения.

Примером последних может служить *P*-элемент *Drosophila melanogaster*, попавший в ее природные популяции путем горизонтального переноса из другого вида дрозофил не более ста лет назад. Однако на Земле сейчас вряд ли найдется популяция *Drosophila melanogaster*, в которой не нашлся бы *P*-элемент. При этом надо отметить, что большая часть его копий дефектна, более того — практически везде обнаружен один и тот же вариант дефекта. Роль последнего в геноме своеобразна: он «нетерпим» к своим братьям и играет роль репрессора, блокируя их перемещение. Так что защита генома дрозофилы от прыжков «чужака» может частично осуществляться его же производными.

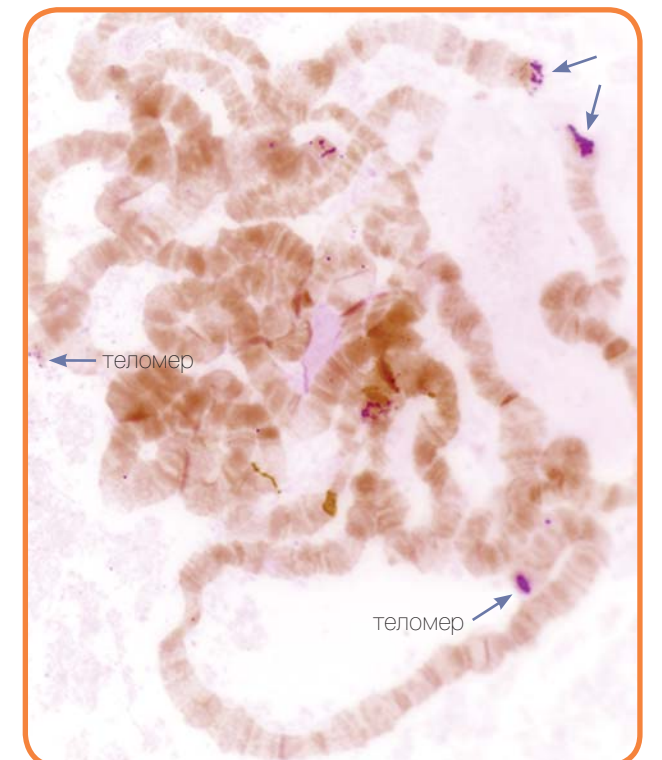
Главное — правильно выбрать родителей!

Большая часть прыжков мобильных элементов не сказывается на внешнем виде дрозофилы, потому что приходится на балластную ДНК, но бывают другие ситуации, когда активность их резко возрастает.

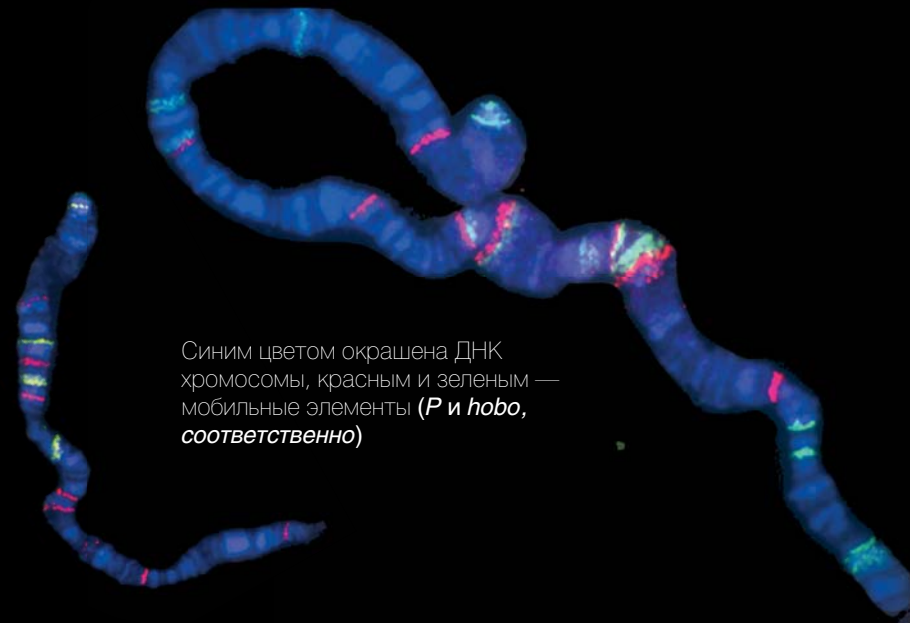
Как ни странно, самым мощным фактором, индуцирующим перемещение прыгающих генов, является неудачный подбор родителей. Например, что получится, если скрещивать самок из лабораторной популяции *Drosophila melanogaster*, которые не имеют *P*-элемента (потому что их предки были выловлены из природы около ста лет назад), с самцами, несущими *P*-элемент? У гибридов из-за бурного перемещения мобильного элемента может появиться большое количество разнообразных генетических нарушений. Это явление, названное гибридным дисгенезом, вызвано тем, что в материнской цитоплазме отсутствует репрессор, задерживающий перемещение мобильного элемента.



У *Drosophila melanogaster* мобильный элемент *Het A* участвует в формировании теломеров — концевых фрагментов хромосом, потеря которых приводит к гибели клетки



Каждая особь из природы уникальна по распределению мобильных элементов на хромосомах. В качестве примера — распределение мобильных элементов *P* и *hobo* на политенной *X*-хромосоме из слюнных желез *Drosophila melanogaster* в двух разных линиях. Препараты приготовлены Л. Коваленко (ИЦиГ СО РАН)



Синим цветом окрашена ДНК хромосомы, красным и зеленым — мобильные элементы (*P* и *hobo*, соответственно)

Таким образом, если женихи из популяции А и невесты из популяции Б могут создать многолетние семьи, то обратное не всегда верно. Семья из генетически здоровых родителей может произвести большое количество мутантных или бесплодных потомков, или даже вовсе оказаться бездетной, в случае если папа и мама имеют в геноме разный набор мобильных элементов. Особенно много нарушений появляется, если эксперимент проводить при температуре 29° С. Влияние внешних факторов, накладываясь на генетический фон, усиливает эффект несоответствия геномов, хотя сами по себе эти факторы (даже ионизирующая радиация) в одиночку не способны вызвать столь массовые перемещения мобильных элементов.

Сходные события у *Drosophila melanogaster* могут произойти с участием и других семейств мобильных элементов.

«Мобильная» эволюция

Клеточный геном можно рассматривать как своего рода экосистему из постоянных и временных членов, где соседи не просто сосуществуют, но и взаимодействуют друг с другом. Взаимодействие хозяйских генов с мобильными элементами пока плохо изучено, но результатов его можно привести множество — от гибели организма в случае повреждения важного гена до восстановления ранее поврежденных функций.

Случается, что и сами прыгающие гены взаимодействуют друг с другом. Так, известно явление, напоминающее иммунитет, когда мобильный элемент не может внедриться в непосредственной близости от уже имеющегося. Однако не все мобильные элементы столь деликатны: например, Р-элементы могут запросто внедряться друг в друга и выводить собратьев из игры.

Кроме того, в геноме существует своего рода саморегуляция числа мобильных элементов. Дело в том, что мобильные элементы могут обмениваться друг с другом гомологичными участками — этот процесс называется *рекомбинацией*. В результате такого взаимодействия мобильные элементы могут в зависимости от своей ориентации терять (*делеция*) или разворачивать (*инверсия*) фрагменты хозяйской ДНК, расположенные между ними. Если теряется значительный кусок хромосомы, геном погибнет. В случае инверсии или небольшой делеции создается разнообразие хромосом, что считается необходимым условием для эволюции.

Если рекомбинация происходит между мобильными элементами, расположенными в разных хромосомах, то в результате образуются хромосомные перестройки, которые при последующих клеточных делениях могут привести к несбалансированности генома. А несбалан-

сированный геном, так же как и несбалансированный бюджет, очень плохо делится. Так что гибель неудачных геномов — одна из причин, почему активные мобильные элементы не заполняют хромосомы безгранично.

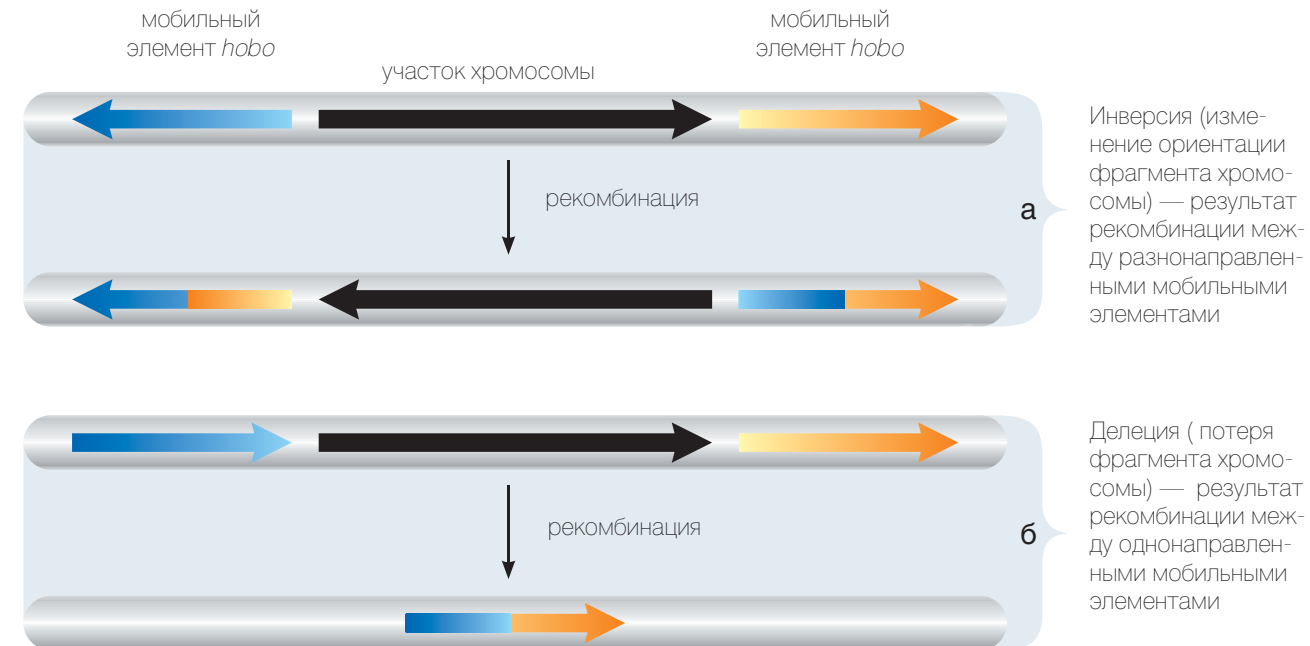
Напрашивается естественный вопрос: насколько значим вклад мобильных элементов в эволюцию? Во-первых, большая часть мобильных элементов внедряется, грубо говоря, куда придется, в результате чего они могут повредить или изменить структуру или регуляцию гена, в который внедрились. Тогда естественный отбор отмечает неудачные варианты, а удачные варианты с адаптивными свойствами закрепляются.

Если же последствия внедрения мобильного элемента окажутся нейтральными, то такой вариант может сохраниться в популяции, обеспечив некоторое разнообразие структуры гена. Это может пригодиться при неблагоприятных условиях. Теоретически при массовом перемещении мобильных элементов мутации могут появиться во многих генах одновременно, что может оказаться очень полезным при резкой смене условий существования.

С другой стороны, согласно современным представлениям изменения в регуляции генов гораздо более значимы для их работы и, возможно, для эволюции вида, чем изменения их структуры и количества. Поведение мобильных элементов не опровергает этот тезис хотя бы потому, что эволюционное положение вида не зависит от количества накопленных им мобильных элементов. Скорее всего мобильные элементы не делают «погоды» в эволюции, но никто не возьмется утверждать, что они являются лишь паразитической частью ДНК.

Итак, подытожим: мобильных элементов в геноме много и они разные; они могут взаимодействовать как друг с другом, так и с хозяйскими генами; могут вредить и быть незаменимыми. Нестабильность генома, вызванная перемещением мобильных элементов, может закончиться трагедией для особи, но умение быстро меняться — необходимое условие выживания популяции или вида. Благодаря этому создается разнообразие, являющееся базой для естественного отбора и последующих эволюционных преобразований.

Можно провести некоторую аналогию между прыгающими генами и иммигрантами: некоторые иммигранты или их потомки становятся равноправными гражданами, другим дают вид на жительство, третьих — тех, кто не соблюдает законов, — депортируют или сажают в тюрьму. А массовые переселения народов могут быстро изменить само государство.



Мобильные элементы могут обмениваться друг с другом гомологичными участками в процессе рекомбинации. В зависимости от их ориентации они могут разворачивать (а) или терять (б) фрагменты хозяйской ДНК, расположенные между ними

Литература
 Ратнер В. А., Васильева Л. А. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов стрессовыми воздействиями. *Русский переплет*. 2000.
 Гвоздев В. А. Подвижные ДНК эукариот // *Соросовский образовательный журнал*. 1998. № 8.

Исследования частично поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (проект 05-04-48838)



Пример взаимодействия между мобильными элементами: контакт между *hobo*-элементами, расположенными в разных хромосомах из слюнной железы *Drosophila melanogaster*