

## § 8.8. Регуляция генов

Функционирование генов, т. е. биосинтез белка, подвергается тонкой регуляции в живых системах. За регуляцию на молекулярном уровне ответственны явления молекулярного узнавания, реализуемые посредством слабых взаимодействий. В конечном счете именно молекулярные взаимодействия, формирующие необходимые для регуляторных процессов обратные связи, определяют весь путь биологического развития клетки. Мы уже встречались с обратными связями на молекулярном уровне — с явлением аллостеризма (с. 203).

Синтез белка искажается при воздействии мутагенных факторов на ДНК. Немутагенные вещества также могут существенно влиять на работу генов. У прокариот было открыто явление *индуцированного синтеза ферментов*. Клетки *E. coli* дикого типа, растущие в среде с негалактозидным источником углерода, почти не синтезируют фермент  $\beta$ -галактозидазу, катализирующий гидролиз галактозида — лактозы. Добавление вещества, служащего индуктором синтеза, например, метилтиогалактозида, к растущей культуре *E. coli* дикого типа увеличивает скорость синтеза галактозидазы в  $10^3$  раз. Дикий тип *E. coli* представляет собой *индуцируемый тип*. В то же время имеются мутантные штаммы *E. coli*, синтезирующие  $\beta$ -галактозидазу и без индуктора. Такие мутанты называются *конститутивными*. Индуктор воздействует на генетическую систему клетки. Жакоб и Моно (1961) провели генетический анализ индуцированного синтеза, исходя из простой гипотезы, получившей в дальнейшем веские подтверждения.

Индуктированный синтез подавляется специфическим веществом — *репрессором*, находящимся в цитоплазме. Репрессор синтезируется особым *геном-регулятором*. Позднее было показано, что репрессоры — белки. Репрессор действует на *ген-оператор*, управляющий переносом информации от нескольких структурных генов к синтезируемым белкам. При воздействии репрессора прекращается работа всей совокупности этих генов — всего *оперона*.

Индуктор синтеза взаимодействует с белком-репрессором и выключает его влияние на ген-оператор.

На рис. 8.15 показана схема описанной генетической системы. В рассматриваемом примере репрессор контролирует синтез по крайней мере двух ферментов:  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -галактозидпермеазы. Второй фермент определяет скорость поступления  $\beta$ -галактозидов в бактериальные клетки сквозь мембраны. Синтез двух ферментов необходимым образом коррелирован.

Модель оперона полностью подтверждена генетическими исследованиями, доказавшими существование гена-регулятора, гена-оператора и их мутаций. Синтез  $\beta$ -галактозидазы в *E. coli* контролируется так называемым *Лак-опероном*. На него действует *Лак-репрессор* — тетрамерный белок с м. м. 150 000.

Известны системы, в которых один специфический репрессор воздействует на несколько разных оперонов.

И в регуляции оперона, и в процессах редупликации ДНК и транскрипции, катализируемых соответствующими полимеразми, мы встречаемся с важнейшими для биологии и биофизики

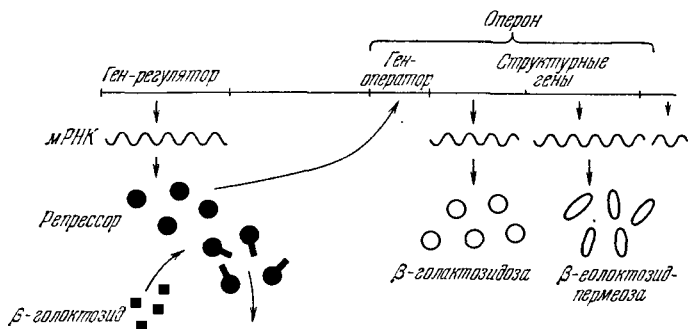


Рис. 8.15. Схема оперона

процессами белково-нуклеинового узнавания. Реализуется «гиперцикл» (Эйген, см. § 17.4): ДНК и мРНК ответственны за синтез белка, который в свою очередь определяет функционирование нуклеиновой кислоты.

Гурский, Готтих и соавторы предложили код белково-нуклеинового узнавания, определяющий регуляцию транскрипции (1976). Предполагается, что участок регуляторного белка состоит из двух антипараллельных сегментов полипептидной цепи, образующих  $\beta$ -структуру. Узнавание основано на комплементарности этой структуры и последовательности нуклеотидных пар ДНК. Важное свойство такой последовательности состоит в асимметричном распределении гуанинов между двумя нитями ДНК. В предлагаемом коде шесть аминокислотных остатков — Сер, Тре, Асп, Гис, Глн, Цис — и их последовательность в стереоспецифичном участке белка определяет последовательность пар оснований ДНК, с которой данный белок преимущественно связывается. Код, разработанный на основе стереохимии, подтвержден взаимодействием Лак-репрессора с Лак-опероном и другими примерами.

Контроль гена-оператора над опероном, по-видимому, определяется тем, что синтез мРНК начинается с конца оперона, примыкающего к гену-оператору.

Описанный способ контроля и регуляции биосинтеза белка у прокариот еще не может обеспечить регуляторные нужды клетки. Белки, кодируемые одним и тем же опероном, могут требоваться в разных количествах и в разное время. Для понимания соответствующих регуляторных явлений необходимо детальное рассмотрение процесса транскрипции. Рационально рассматривать начало синтеза РНК на ДНК (инициацию) и про-

должение этого синтеза (элонгацию) как две самостоятельные стадии.

ДНК-зависимый синтез РНК подавляется рядом антибиотиков, таких как актиномицин, которые блокируют матрицу ДНК. Антибиотики группы рифамицина, напротив, действуют на РНК-полимеразу. Рифамицин действует на стадии инициации, препятствуя образованию первой межнуклеотидной связи. Другие вещества, влияющие на полимеразу, ингибируют элонгацию.

Регуляция транскрипции далеко не всегда реализуется по схеме Жакоба и Моно посредством негативного регуляторного фактора-репрессора. В случае фаговых ДНК считывание определенных генов не происходит и в отсутствие каких-либо репрессоров. Для включения этих генов необходимы позитивные регуляторные факторы.

При заражении клетки *E. coli* Т-четырьмя фагами реализуется четко отрегулированная временная последовательность процессов транскрипции. Через несколько минут после заражения происходит выключение синтеза мРНК и белков клетки-хозяина и синтезируется несколько новых ферментов, необходимых для синтеза фаговой ДНК, а затем синтезируются структурные белки фага. Специфические фаговые мРНК появляются не сразу, а последовательно (Хесин и сотрудники, 1962, 1963). На ранних и поздних стадиях развития фагов Т2 и Т4 в клетке *E. coli* образуются различные наборы мРНК, синтезируемые на разных группах генов. Появление разных групп мРНК зависит от процессов синтеза белка и репликации фаговой ДНК. Модели, предлагаемые для объяснения этих явлений, исходят из рассмотрения сложной субъединичной структуры РНК-полимеразы, которая изменяется при воздействии белковых регуляторных факторов. Детальные молекулярные механизмы временной регуляции белкового синтеза пока неизвестны.

Эта регуляция реализуется, по-видимому, на всех стадиях биосинтеза белка. Регулируется работа полимераз, аминоацил-тРНК-синтетазы и рибосом. Установлено, что антибиотики влияют на трансляцию кода, воздействуя на рибосомы. Стрептомицин, нарушающий трансляцию и в бесклеточной системе, внедряется в 30 S-субъединицы рибосом.

Циклическая аденозинмонофосфорная кислота (цАМФ, см. с. 42) стимулирует работу генов на уровне транскрипции и служит химическим триггером транскрипции. Транскрипция начинается, когда комплекс цАМФ с белком-рецептором активирует некоторый промоторный участок ДНК в начале оперона. РНК-полимераза присоединяется к активированному промоторному участку и затем перемещается вдоль цепи ДНК, организуя синтез мРНК. Комплекс цАМФ-рецептор не содействует транскрипции при наличии специфического белка-репрессора. Циклическая АМФ может стимулировать транскрипцию ряда различных оперонов.

Итак, регуляция активных генов осуществляется с помощью различных регуляторных белков-репрессоров и активаторов транскрипции. С физической точки зрения наиболее интересным свойством этих белков является их способность «узнавать» специфические нуклеотидные последовательности ДНК. Установлено, что в комплексе с регуляторными белками сохраняется обычная В-подобная конформация ДНК. Узнавание белками их специфических связывающих мест на ДНК основывается в прямом «чтении» белком последовательности оснований в узкой и/или широкой бороздках ДНК. Специфичность связывания обеспечивается образованием большого числа водородных связей и других слабых взаимодействий между функциональными группами белка и основаниями ДНК. Одна и та же последовательность оснований может быть «прочитана» как со стороны узкой, так и со стороны широкой бороздки ДНК. Однако характер и пространственное расположение функциональных групп оснований — потенциальных доноров и акцепторов водородных связей — в узкой и широкой бороздках ДНК значительно отличаются. Поэтому часто говорят о двух каналах передачи информации. В узкой бороздке ДНК атомы O2 пиримидинов и N3 пуринов могут служить в качестве акцепторов водородных связей, в то время как 2-аминогруппа гуанина часто является донором водородной связи. Важной особенностью структуры ДНК является пространственная эквивалентность положений всех этих акцепторных групп для пуриновых и пиримидиновых оснований, находящихся в одной и той же полинуклеотидной цепи. Кроме того, атомы N3 пурина и O2 пиримидина в каждой паре оснований связаны осью симметрии второго порядка. Поэтому при «чтении» текста со стороны узкой бороздки ДНК АТ- и ГЦ-пары легко узнать, в то время как АТ- и ТА-пары различить трудно, так как они несут геометрически эквивалентные группы сходной химической природы.

В широкой бороздке ДНК атомы N7 аденина и гуанина занимают эквивалентные положения, и водородные связи с этими атомами позволяют отличить пуриновые основания от пиримидиновых. Другим важным свойством является то, что как доноры, так и акцепторы водородных связей (аминогруппы аденина и цитозина, атомы O4 тимина и O6 гуанина соответственно) попарно занимают весьма близкие, хотя и неидентичные положения. Поэтому при взаимодействии гипотетической пары донорной и акцепторных групп белка с упомянутыми выше группами оснований выполняются соотношения  $A \approx C$  и  $T \approx G$ . Это «вырождение» можно снять, если образуется дополнительная водородная связь с N7-атомом пурина.

Структурные и термодинамические аспекты узнавания специфических нуклеотидных последовательностей в узкой бороздке ДНК в основном выяснены. Хорошо известно, что ряд антибиотиков пептидной природы связывается в узкой бороздке ДНК с определенными нуклеотидными последовательностями. Диста-

мицин А и нетропсин являются типичными примерами. В соответствии со стереохимической моделью, предложенной Заседателевым и соавторами для комплекса ДНК с дистамицином или его аналогом нетропсином, связанные молекулы этих антибиотиков занимают 5 пар оснований в узкой бороздке ДНК. Четыре амидные группы дистамицина служат в качестве доноров водородных связей для взаимодействия с N3-атомами аденина и/или

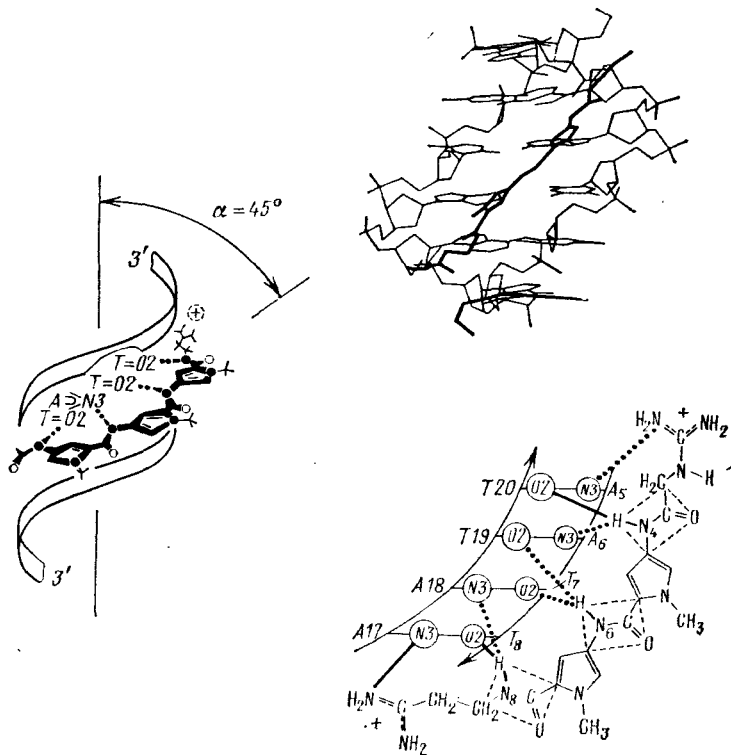


Рис. 8.16. Схема комплекса дистамицина с ДНК (Заседателев и др.). Пунктирные линии — водородные связи между амидными группами антибиотика O2 и атомами тимина и/или N3 атомами аденина. Справа — структура комплекса нетропсина и самокомплементарного додекамера (Дикерсон и др.)

O2 атомами пиридинов (рис. 8.16). Эта модель получила экспериментальное подтверждение. Рентгеноструктурное исследование структуры комплекса нетропсина с самокомплементарным додекамером ЦГЦААТГЦЦЦЦ показало, что нетропсин локализован в узкой бороздке ДНК и что в комплексе амидные группы антибиотика соединены водородными связями с N3-атомом аденина и O2-тимина. Водородные связи, образуемые амидными группами, являются вилочковыми, т. е. каждая амидная группа образует две водородные связи с атомами N3 аденина и O2 ти-

мина, находящимися в двух полинуклеотидных цепях. Можно предполагать, что, подобно дистамицину и нетропсину, другие лиганды, способные узнавать специфические нуклеотидные последовательности в узкой бороздке ДНК, также образуют спирали, изогеометричные спирали ДНК, и несут специфические реакционные центры. Примером является краситель Хехст 33258, бензимидазольные повторяющиеся единицы которого также могут образовывать спираль, изогеометричную спирали ДНК, как это было отмечено впервые Заседателевым и соавторами (рис. 8.17).

Остов полипептидной цепи может образовывать спиральные структуры с параметрами, близкими к двойной спирали ДНК в В- и А-формах. Как показали конформационные расчеты и построение молекулярных моделей, стереохимически возможны два типа спиральных структур, одна из которых (*t*) имитирует структуру повторяющихся N-метилпирролкарбоксамидных единиц дистамицина, а вторая (*g*) представляет собой регулярную спираль, в которой карбонильные группы остова могут образовывать водородные связи с 2-аминогруппами гуанина, находящимися в одной и той же полинуклеотидной цепи (рис. 8.18). Две антипараллельные, *tt* или *tg*, пептидные цепи можно расположить в узкой бороздке таким образом, что образуются водородные связи между пептидными группами двух цепей и основаниями ДНК. Этот структурный мотив был обнаружен экспериментально.

Двойная пептидная спираль, представленная на рис. 8.17, послужила стереохимическим основанием для кода ДНК-белкового узнавания, предложенного Гурским и соавторами, в соответствии с которым взаимодействие между белковыми радикалами аминокислотных остатков и пептидным остовом изменяет реакционную способность пептидных групп и обеспечивает детальную комплементарность «решеток» реакционных центров белка и ДНК.

Предложены модели, в соответствии с которыми узнавание осуществляется с помощью  $\alpha$ -спиральных участков белка. Предполагается, что боковые радикалы аминокислотных остатков образуют специфические водородные связи с основаниями в широкой бороздке ДНК. Определение трехмерной структуры четырех регуляторных белков (С1- и СRO-репрессоров  $\lambda$ -фага, CAP-белка, репрессора триптофанового оперона) показало, что ДНК-связывающие домены этих белков имеют характерный двухспиральный мотив. Предложены модели ДНК-белковых комплексов, согласно которым одна из  $\alpha$ -спиралей ( $\alpha_1$ ) находится в широкой бороздке и взаимодействует с основаниями ДНК, в то время как вторая ( $\alpha_2$ ) взаимодействует с сахарофосфатным остовом ДНК и обеспечивает правильную ориентацию спирали  $\alpha_1$  в комплексе. Предполагаемые геометрии для четырех специфических ДНК-белковых комплексов не являются полностью одинаковыми: положение спирали  $\alpha_2$  в широкой

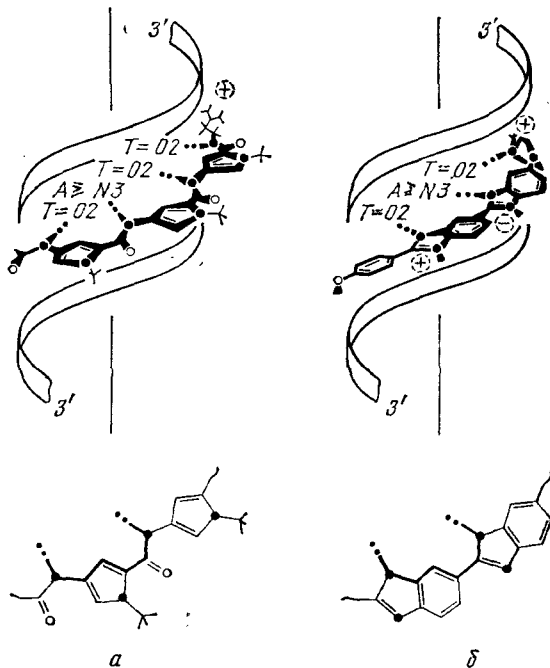


Рис. 8.17. Модели комплексов дистамицина (а) и красителя «Хехст» (б) с ДНК

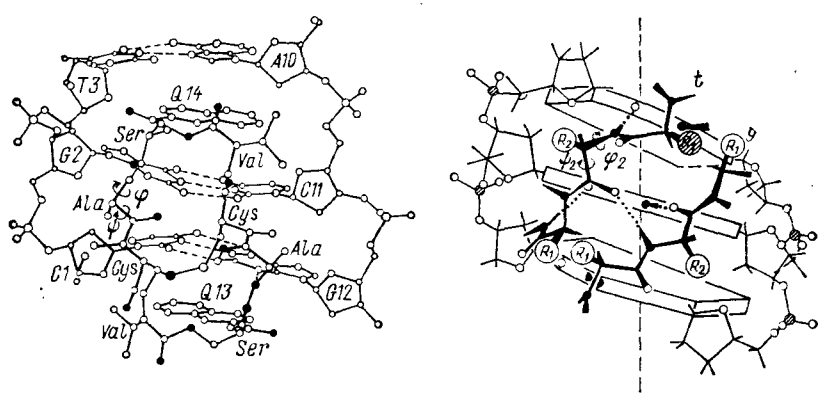


Рис. 8.18. Структура комплекса антибиотика триостина с самокомплементарным гексамером 5' ЦГТАЦГ 3' по данным Рича и др. Справа — модель узнавания нуклеотидных последовательностей в ДНК по Гурскому и др.

бороздке является различным для каждого из четырех упомянутых выше регуляторных белков. Общность трехмерной структуры этих белков нашла свое отражение и в гомологии аминокислотных последовательностей в пределах двухспиральной структурной единицы. Сравнение аминокислотных последовательностей для большого числа репрессоров и активаторов также показало наличие гомологии в аминокислотных последовательностях в ДНК-связывающих участках белков. Это свидетельствует о том, что двухспиральный структурный мотив может быть общим структурным элементом всех бактериальных репрессоров и активаторов. Хотя построение детальных моделей ДНК-белковых комплексов является большим успехом, соответствие между белковыми и нуклеиновыми последовательностями в комплексах остается неясным. Лишь определение трехмерной структуры ДНК-белковых комплексов позволит, вероятно, решить эту проблему, что откроет путь к управлению процессами регуляции активности генов.

Регуляция работы генов в клетках *эукариот* естественно является гораздо более сложной. Гены *эукариот* находятся в *хромосомах* — надмолекулярных структурах, представляющих собой *нуклеопротеиды* — организованные комплексы ДНК с белком.

Все соматические клетки данного многоклеточного организма содержат один и тот же набор генов, тождественный геному исходной зиготы. (Мы отвлекаемся от соматических мутаций.) В то же время клетки различных тканей отличаются друг от друга и морфологически, и функционально. Их различия сводятся к тому, что в разных клетках одного и того же организма функционируют различные белки. Это означает, что в разных клетках работают разные гены и молекулярный смысл *дифференцировки клеток* состоит в регуляции работы генов. В клетке данного сорта трансляция осуществляется лишь для малой доли имеющихся генов.

Белки, входящие в состав хроматина и хромосом, разделяются на *гистоны* и *негистоновые белки* (НГБ). Гистоны, представляющие собой основные белки, содержащие много Арг и Лиз, представлены пятью фракциями: Н1, Н2А, Н2В, Н3 и Н4. Установлены первичные структуры гистонов, выделенных из различных организмов. Почти для всех фракций эта структура исключительно устойчива в эволюции. Так, гистоны Н2 из гороха и из тимуса телят различаются лишь двумя аминокислотными остатками из ста двух. Постоянство первичной структуры гистонов, вероятно, связано с тем, что у гистонов функциональна вся молекула: некоторые ее участки ответственные за связывание с ДНК солевыми мостиками Арг, Лиз — фосфат, другие — за межбелковые взаимодействия. *Хроматин* построен из плотно упакованных *нуклеосом* — фрагментов, диаметром в 10 нм, на которые хроматин расщепляется под действием *нуклеаз*. Имеются мононуклеосомы трех сортов: МН1, содержащая 145 пар оснований (п. о.) ДНК и по две молекулы всех фракций гистонов,



кроме Н1; МН2, содержащая 160—170 п. о., те же 8 молекул гистонов, что и МН1, и еще одну молекулу Н1, и МН3, содержащая 200 п. о. и те же 9 молекул гистонов, что и МН2. Согласно Крику и Клугу, ДНК в нуклеосомах свернута вокруг белка в сверхспираль, причем эта сверхспирализация определяется не равномерным изгибанием двойной спирали, но резкими ее изломами примерно через каждые 20 п. о. (1975). К сворачиванию ДНК в сверхспираль приводит, по-видимому, именно нейтрализация отрицательных зарядов фосфатных групп положительными зарядами гистонов. Наличие 8 или 9 различных гистонов в нуклеосомах обеспечивает возможность большого их структурного многообразия. Цанев и Сендов предположили существование специфического кода для блокирования генов, считая, что кодирование определяется различными комбинациями пяти гистонов (1966).

ДНК в нуклеосоме завита в левую суперспираль; на один виток суперспирали приходится около 80 пар оснований, так что нуклеосома содержит  $1\frac{3}{4}$  супервитков ДНК. Линейное расположение гистонов вдоль ДНК удалось установить методом химических шивок (Мирзабеков). Укладка ДНК в нуклеосоме выяснена методом рентгеноструктурного анализа (Клуг). Соответствующая схема показана на рис. 8.19. Конформация ДНК остается близкой к стандартной В-форме. ДНК изгибается анизотропно — наибольшие изгибы происходят в направлении широкой бороздки двойной спирали. Эта анизотропия гибкости ДНК зависит от

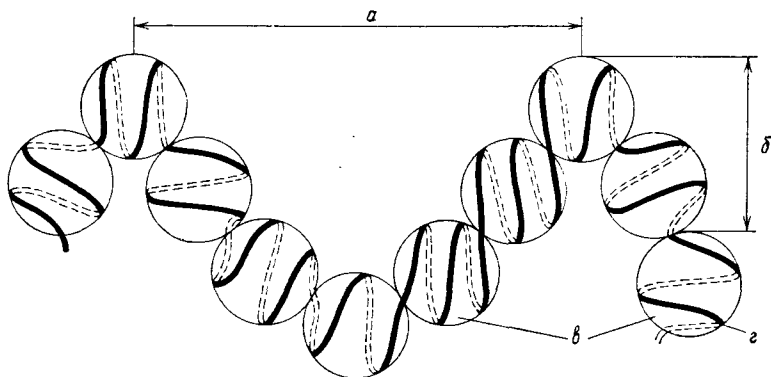


Рис. 8.19. Схема цепочки нуклеосом, образующих хроматиду:  $a$  — шаг спирали 50 нм,  $b$  — радиус спирали 13 нм,  $c$  — нуклеосома,  $d$  — ДНК

нуклеотидной последовательности. Отсюда следует характер расположения нуклеосом на ДНК. Практически все нуклеотидные последовательности способны к образованию нуклеосом; однако на тех фрагментах ДНК, где нуклеосомы образуются, отдельные их позиции намного предпочтительнее всех остальных. К числу исключений относятся гомодезоксиполимеры полиА:полиТ и

полиГ:полиЦ — на них нуклеосомы не формируются. Согласно расчетам Журкина и Ульянова, эти полимеры обладают повышенной жесткостью на изгиб. Напротив, нуклеотидные последовательности с чередованием пуринов и пиримидинов в одной цепи ДНК изгибаются относительно легко и потому могут образовывать нуклеосомы. На основании этих расчетов сформулирована концепция, объясняющая неслучайное расположение нуклеосом на ДНК конформационно-механическими свойствами двойной спирали, зависящими от последовательности оснований.

Имеются многочисленные косвенные данные, позволяющие предполагать, что расположение нуклеосом на ДНК влияет на уровень экспрессии генов. Скорее всего, гистоны, связываясь с регуляторными последовательностями, уменьшают их средство к различным белкам, входящим в систему регуляции транскрипции.

Нуклеосомы — это только первый уровень компактизации ДНК в клеточном ядре. На втором уровне нуклеосомы объединяются в хроматиновую фибриллу толщиной 25—30 нм. В свою очередь фибрилла изогнута в петли, прикрепленные своими основаниями к ядерному матриксу (скелету). В одной петле содержится от 5 до 50 тысяч пар нуклеотидов. Такая многоэтажная иерархия структур приводит к чрезвычайно плотной упаковке ДНК. Так, в 46 хромосомах человека содержится около 1 м ДНК, а упакована она в ядре размером в несколько микрон.

Можно предположить, что многоуровневая организация ДНК повышает эффективность работы хромосомы как информационно-поисковой системы клетки. Действительно, компактное расположение сигнальных последовательностей ДНК около матрикса может в принципе облегчать поиск «нужной» петли ДНК, содержащей требуемый ген.

Механизм самосборки нуклеосом и хромосом пока неясен. Его исследование очень важно.

В ходе развития клетки конформации гистонов и НГБ и их ДНК-комплексов изменяются и геном испытывает функциональные изменения, становясь более или менее доступным действию регуляторных белков цитоплазмы. На гигантских хромосомах двукрылых насекомых на определенной стадии развития появляются «пуффы» — вздутые участки, являющиеся локусами наиболее интенсивного синтеза РНК. В этих участках происходит химические и конформационные изменения гистонов, что и обеспечивает изменение функциональности соответствующих генов. По-видимому, в «пуффах» гистоны слабее связаны с ДНК, они более доступны действию протеаз и легче отделяются. Соответственно в «пуффах» гистоны не мешают работе РНК-полимеразы. В нормальных условиях гистоны препятствуют транскрипции.

Георгиев исследовал механизм ингибирования синтеза РНК гистонами методом двойной радиоактивной метки. АТФ или ГТФ, меченные  $^{32}\text{P}$ -фосфатом, использовались для определения

инициации цепи РНК, а  $^{14}\text{C}$ -УТФ — для определения общей скорости ее роста. Добавление гистонов уменьшало отношение  $^{14}\text{C}/^{32}\text{P}$  в синтезируемой РНК. Это показывает, что либо происходит уменьшение скорости роста цепи, либо образуются сравнительно короткие цепи, т. е. гистоны мешают движению полимеразы вдоль матрицы. Матричная активность хроматина на порядок меньше, чем в свободной ДНК. Удаление гистонов из хроматина увеличивает его матричную активность.

Негистоновые белки содержат не основные, а кислотные остатки. НГБ очень гетерогенны. Их м. м. варьируют от 10 000 до 150 000. Они разнообразны функционально. Свойства и строение НГБ изучены еще недостаточно, но несомненно их участие в регуляции генов. Способность НГБ стимулировать синтез РНК в бесклеточной системе зависит от состояния их фосфорилирования. Сформулирована гипотеза, согласно которой ген включается присоединением негистонового белка к специфическому участку ДНК, репрессированному гистоном. НГБ фосфорилируются и приобретают отрицательные заряды. Поэтому они отталкивают также отрицательно заряженную ДНК и покидают ее вместе с положительно заряженными гистонами. Остается свободный участок ДНК, способный к транскрипции.

Геномы эукариот содержат множество повторяющихся генов и гены перевернутые (*палиндромы*). Участки структурных генов (*экзоны*) в ДНК перемежаются генетически нефункциональными последовательностями — *интронами*. В ходе транскрипции с каждой транскрибируемой единицей, названной *транскриптоном* (Георгиев), происходит ряд событий. Изготовление мРНК начинается с действия РНК-полимеразы на расстоянии в 20—30 нуклеотидов от последовательности ТАТА (ТАТА-бокс). Полимераза движется в направлении  $5' \rightarrow 3'$ .  $5'$ -конец «кэпируется» метилированным гуанозином, к которому присоединена трифосфатная группа. «Кэп» служит, по-видимому, для химической защиты  $5'$ -конца. К  $3'$ -концу присоединяется полиА длиной в 150—200 нуклеотидов. Первичный транскрипт (про-мРНК) может содержать до 200 000 нуклеотидов в среднем, однако его длина порядка 5000 звеньев. Совокупность этих явлений, реализуемая с помощью ряда специальных ферментов, называется *процессингом*. Он включает отделение интронов и других факторов и правильное объединение экзонов в цепь мРНК (*сплайсинг*). Схема этих событий показана на рис. 8.20. В процессинге участвует также ряд типов малых рибонуклеопротеидов (100—200 звеньев).

Главная роль процессинга заключается в регуляции экспрессии генов. Процессинг может идти по-разному — различные мРНК могут получаться из одного и того же первичного транскрипта. Недавно обнаружено, что РНК может реализовать процессинг и без участия ферментов.

В ряде случаев экзоны соответствуют определенным доменам в белке.

Установлены явления совместной регуляции целых совокупностей генов, что имеет определяющее значение для морфогенеза в ходе индивидуального развития (см. § 17.9). Строение зародыша задается короткой последовательностью нуклеотидов в ДНК, именуемой *гомеобоксом*. Гомеобокс ответствен за сегментацию тела членистоногих (*Drosophila*). Это доказывается изучением *гомеотических мутаций*, приводящих к макроскопическим

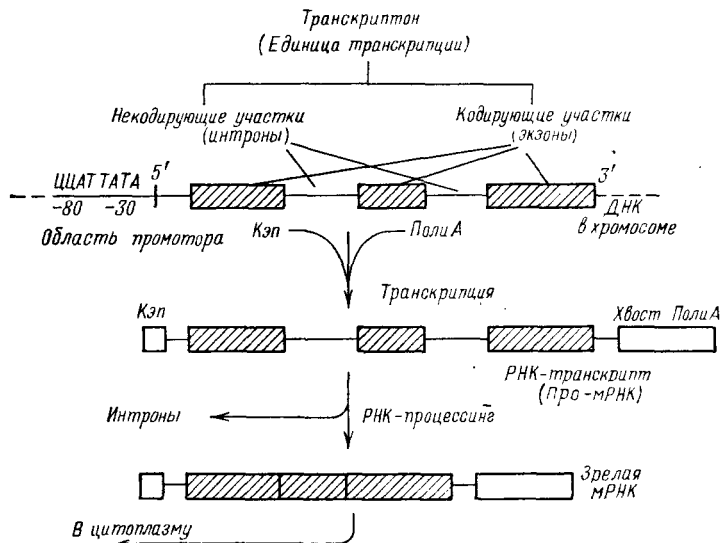


Рис. 8.20. Схема функционирования генома эукариот

событиям — к появлению лишней пары ног вместо антенн и т. д. Гомеотическая мутация выражается в превращении одной части тела в другую, в норме расположенную в ином сегменте.

Гомеобокс содержит около 180 пар оснований, что соответствует полипептиду длиной в 60 звеньев. Гомологичные гомеобоксы обнаружены у ряда организмов — у дрозофилы, у лягушки, у мышей и у человека.

В сороковых годах Мак-Клинток впервые установила, что гены обладают подвижностью. Участки геномов могут менять свои места (*транспозоны*), в геноме могут включаться *плазмиды* (с. 268), играющие исходно роли или паразитов, или симбионтов. Возможен «горизонтальный перенос» генов от одних организмов к другим — главным образом у прокариот. Эти явления подробно рассмотрены в фундаментальном труде Хесина («Непостоянство генома», 1983).

Подвижные генетические элементы имеют сигнальное и регуляторное значение, они служат усилителями и промоторами РНК-полимераз, участвуют в *процессинге* и т. д. Георгиев изучил так называемые *транспозиционные взрывы* — явления одно-

временных транспозиций в ряде участков, происходящие с повышенной частотой. Такое поведение мобильных элементов имеет важное значение для мутационных процессов и для эволюции в целом (см. § 17.7). Транспозиционные взрывы — проявление специфической кооперативности генов.

Упомянутые выше многократные повторы в геномах создают возможности своего рода гомогенизации хромосом. Происходят

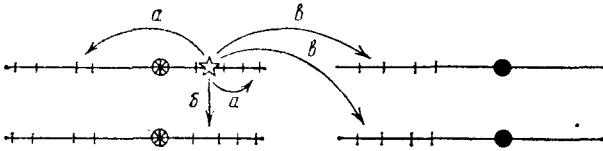


Рис. 8.21. Схема молекулярного драйва: *a* — внутривидовый драйв, *b* — драйв между гомологичными хромосомами, *c* — драйв между нехомологичными хромосомами

перестройки повторных последовательностей, вызываемые неодинаковым хромосомным обменом (кроссинговером), переносом транспозонов и конверсией генов — направленной или стохастической неэквивалентностью соответствующих аллелей. Возникают возможности отклонений от законов Менделя. В результате может происходить «концертное» развитие популяции в генетическом направлении, отличном от такового у соседнего вида. На рис. 8.21 приведена схема возможных способов гомогенизации

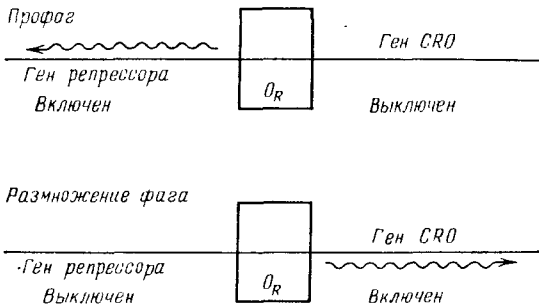


Рис. 8.22. Схема переключения оператора

хромосом посредством молекулярного драйва. Эти явления, требующие дальнейшего исследования, существенны для эволюции. Подвижность генов важна и для канцерогенеза.

Естественно, что явления такого рода изучены более детально в прокариотах и фагах. Остановимся на хорошо изученном случае генетического переключения бактериофага.

Некоторые штаммы *E. coli* содержат  $\lambda$ -фаг — «дремлющий» умеренный вирус. Его геном включен в геном бактерий и не дает о себе знать. Однако при индукции фаг размножается и

уничтожает клетки. ДНК  $\lambda$ -фага содержит 35—40 генов, кодирующих белки.

В «дремлющем» состоянии в профаге синтезируется лишь один белок, так называемый  $\lambda$ -репрессор. Он выключает действие всех остальных генов, кодирующих другие белки, но стимулирует работу гена, ответственного за его синтез.

Если фаг индуцирован и размножается, появляется другой белковый регулятор, именуемый CRO, выключающий ген  $\lambda$ -репрессора. И  $\lambda$ -репрессор, и CRO при своем действии связываются с одним и тем же участком  $\lambda$ -ДНК, называемым правым оператором ( $O_R$ ). Происходит переключение  $O_R$  на действие первого или второго гена, что показано схематически на рис. 8.22. Молекулярный механизм переключения сводится к движению РНК-полимеразы вправо или влево вдоль ДНК фага.

Интересные и важные явления регуляции генов в целом не стали еще достоянием биофизики — лишь в отдельных случаях удалось построить убедительные физико-математические модели.