

**СИМПОЗИУМ «ГЕНЕТИКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ»****О.Л. Серов**

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

e-mail: serov@bionet.nsc.ru

III съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров прошел под девизом «Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития». Под стать масштабности поставленной задачи была насыщенность программы: 12 симпозиумов, постерная сессия, вечерние лекции ведущих ученых и круглые столы – были спрессованы в 6 дней работы съезда. Нет возможности посетить все симпозиумы и ознакомиться со всеми представленными стендовыми сообщениями и потому ограничимся рассмотрением сообщений, касающихся проблем индивидуального развития и близких областей.

На симпозиуме «Генетика индивидуального развития» были представлены 13 докладов, причем 2 из них были посвящены проблемам развития растений. С доклада Б.В. Конюхова (ИОГен РАН, Москва) «Эпигенетическая нестабильность – причина нарушений развития клонированных млекопитающих» началась работа симпозиума. Недавние феноменальные достижения в клонировании млекопитающих открыли новые перспективы в исследованиях одной из фундаментальных проблем развития, такой, как обратимость дифференцировки и возможность восстановления потенций или репрограммирования генома дифференцированной клетки. Эти успехи явились толчком к появлению смелых проектов по практическому применению клонирования в селекции животных и в медицине. Однако по мере изучения молекулярных механизмов поведения трансплантированных ядер дифференцированных клеток в цитоплазме ооцита стало очевидным, что процесс репрограммирования многоступенчатый и зачастую несовершенен, что приводит к остановке развития или низкому уровню рождаемости клонированных животных (не более 2 %). Более того, родившиеся клониро-

ванные животные несут целый букет отклонений от нормального развития: избыточный вес при рождении, ослабленный иммунитет, нарушение функций почек, дисфункции легочно-сердечной системы и т. д. Эти факты указывают на то, что все клонированные животные имеют пониженную жизнеспособность и, что очень важно, наблюдается вариабельность между клонированными индивидуумами вопреки их ожидаемому генотипическому сходству. Важную роль в вариабельности между клонированными животными играют эпигенетические процессы, сопровождающие репрограммирование. В дискуссии по этому поводу Л.И. Корочкин высказал сомнения в перспективах практического применения клонирования, особенно в медицинских целях, именно из-за неконтролируемого несовершенного процесса репрограммирования.

В докладе О.Л. Серова (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск), посвященном поведению хромосом в эмбриональных гибридных клетках, полученных путем слияния эмбриональных стволовых (ЭС) клеток с дифференцированными клетками взрослых животных, также затрагивалась тема репрограммирования. Потенциал ЭС клеток сопоставим с таковым зигот и потому после слияния ЭС клеток с дифференцированными клетками в гибридном геноме наблюдаются процессы репрограммирования, сходные с таковыми при клонировании животных. Данные анализа сегрегации родительских хромосом в эмбриональных гибридных клетках показывают, что в некоторых клонах сегрегация хромосом соматического партнера перманентна, что свидетельствует о неполном стирании в них эпигенетических «знаков», сопровождающих дифференцировку, то есть изначальные эпигенетические различия между гомологами ЭС клеток и дифференцированных клеток сохраняются в

гибридном геноме. Отмечается также важная роль цис-регуляции в поддержании плюрипотентности – ключевого свойства эмбрионального генома.

В докладе Е.С. Мануиловой (ИМГ РАН, Москва) были приведены данные по изучению индуцированной *in vitro* дифференцировки ЭС клеток под влиянием ретиноевой кислоты – известного индуктора нейрогенеза. Показано, что в трансформированных ЭС клетках генами *tat* и *nef* вируса иммунодефицита происходит усиление или репрессия дифференцировки ЭС клеток в кардиомиоциты. Данный подход потенциально может быть применен для обогащения культур кардиомиоцитами для дальнейшего применения их в практике.

Проблеме импринтинга, одного из ярких примеров эпигенетической регуляции в развитии, был посвящен доклад Е.С. Платонова (ИОГен РАН, Москва). Модуляции в метилировании импринтированных локусов способны изменять экспрессию генов от полного сайленсинга до высокой их активности. Согласно данным Е.С. Платонова, пролонгация развития партеногенетических эмбрионов возможна под влиянием ростовых факторов, таких, как фибробластные FGF2 и FGF4, инсулиноподобный IGF2 и трансформирующий фактор TGFальфа. Любопытно, что под действием TGFальфа наблюдается активация импринтированного локуса *Igf2* в плаценте и тканях собственно эмбриона, что увеличивает жизнеспособность партеногенетических эмбрионов.

В докладе Т.Ф. Андреевой (Санкт-Петербургский университет, Санкт-Петербург) были приведены оригинальные данные о роли *Hox*-генов в построении передне-задней оси эмбрионов полихет. С помощью гибридизации *in situ* была убедительно показана пространственная картина экспрессии кластера *Hox*-генов у личинок полихет. В целом в развитии полихет наблюдается хорошо известная на других видах пространственная и временная коллинеарность экспрессии членов кластера *Hox*-генов, хотя и отмечены видовые особенности. Таким образом, показан эволюционный консерватизм в формировании передне-задней оси у всех билатеральных животных.

Заметную дискуссию вызвал доклад

Б.Ф. Чадова (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск). Автор разработал оригинальную генетическую модель получения жизнеспособных доминантных морфозов, то есть мутантных мух с сильными морфологическими нарушениями развития, своего рода уродствами. Для объяснения появления такого типа изменчивости Б.Ф. Чадов привлекает гипотезу о существовании вариантной и инвариантной частей генома, причем вариантная соответствует «настоящим» генам и ответственна за наблюдаемую внутривидовую изменчивость, тогда как инвариантная, по мнению автора, состоит из цис-регуляторных последовательностей и контролирует константные видовые признаки. Предложена гипотетическая схема взаимодействия обеих частей генома в развитии и эволюции.

Доклад Т.А. Ежовой (биофак МГУ, Москва) в какой то степени перекликался идейно с предыдущим, в нем также рассматривались общие вопросы генетической основы морфологической эволюции растений. Автор представил доводы в пользу Гольдшмидтовских представлений об эволюции через мутации, ведущие к появлению «многообещающих уродов или монстров». Так, у кукурузы и пшеницы описаны мутантные формы с системными морфогенетическими нарушениями в развитии, вполне соответствующие прогнозируемым теорией Гольдшмидта жизнеспособным монстрам. Появление таких форм связывают с мутациями регуляторных последовательностей, а не самих генов, и видообразование представляется результатом системных мутаций, меняющих кардинальным образом морфогенез.

Серия сообщений касалась функционирования генов, контролирующих либо сложные морфологические признаки, либо поведение у дефинитивных организмов. Роль гормонов в генетической детерминации опухоли растений на примере редиса и арабидопсиса была освещена в сообщении Л.А. Лутовой (Санкт-Петербургский университет, Санкт-Петербург). Наследственные опухоли редиса возникают при повышении уровня цитокинина. Действительно, в экспериментах по введению в геном редиса дополнительной копии гена *ipt* с помощью агробактериальной трансформации у трансгенных растений возникают опухоли.

У арабидопсиса возникновение каллусных опухолей связано с изменением чувствительности к ауксинам продукта гена *end*, т. е. при нарушении ауксинового обмена. Все эти данные указывают на то, что гены, вовлеченные в биосинтез гормонов или чувствительности к ним, контролируют направление дифференцировки, и при изменении гормонального статуса возникает опухолевый гормон-независимый рост клеток.

Важная роль ювенильного гормона в контроле плодовитости, жизнеспособности в условиях кратковременного теплового воздействия и в развитии стресс-реакции была подробно освещена в докладе Н.Е. Грунтенко. Удивительно, что такой контроль ярко выражен у самок, но не у самцов дрозофилы. Такой половой диморфизм основан на различиях в деградации ювенильного гормона под действием ЮГ-эстеразы у самок и самцов, что в конце концов приводит к альтернативному эффекту на репродуктивность у самок и самцов.

Доклад И.И. Полетаевой был посвящен влиянию введения аналогов АКТГ (семакс, буспирон) в первую неделю жизни на сложные формы поведения взрослых мышей различных линий. Было показано, что аудиогенная и болевая чувствительность, агрессивность, исследовательское поведение и проявление страха и тревоги – все эти физиологические показатели имели разную выраженность и нередко направленность, вплоть до альтернативной у разных линий, отражая роль генотипических факторов в становлении физиологических параметров поведения.

В докладе Е.В. Саватеевой-Поповой (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) приведены данные по молекулярно-генетическому анализу локуса *agnostic* у дрозофилы. Мутация *agnostic* вызывает нарушения памяти и связанное с этим снижение обучаемости у мух. Клонирование гена *agnostic* позволило установить его организацию и локализацию в районе 11АВ X-хромосомы, где расположен ген *CG1848*, кодирующий LIM-киназу-1. Любопытно, что у человека рекомбинация повторов вблизи LIMK1 вызывает синдром Уильямса. Белок LIMK1 у человека является компонентом сигнального каскада интегри-

нов, регулирующих функции актинового цитоскелета, синаптогенеза, и участвует в формировании структур мозга. У дрозофилы этот белок присутствует в зрительной системе и центральном комплексе. Мутации белка LIMK1 приводят к потере адаптивности, так что возникает нечувствительность к внешнему воздействию. Окружающие локус повторы способны к эктопической конъюгации, что провоцирует незапланированную рекомбинацию в районе локуса *agnostic*. Вероятно, в основе синдрома Уильямса и эффектов мутации гена *agnostic* лежат сходные, если не идентичные молекулярные процессы.

В докладе Л.Н. Гринкевич (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) были изложены результаты исследований транскрипционных факторов при обучении и формировании условных рефлексов у виноградной улитки. Показан каскадный принцип в последовательности экспрессии транскрипционных факторов серий MAP, SRE и Elk-1 при формировании оборонительного рефлекса. Отмечены различия в протекании этих процессов у ювенильных и взрослых животных.

Кроме симпозиальных докладов на съезде была организована хорошая стендовая сессия, где были представлены работы молодых ученых.

Безусловно, следует отметить пленарный доклад Л.И. Корочкина (ИБГ РАН, Москва), в котором определены основные проблемы биологии развития и генетики развития в частности. Подчеркнута необходимость сохранения идейной преемственности между исследованиями, выполненными в прошлые десятилетия и в настоящее время, поскольку многие современные достижения в области развития обязаны разработкам предшественников, заслуги которых порой замалчиваются. Критическому анализу подвергнуты оптимистические ожидания практических результатов по клонированию животных и использованию «терапевтического клонирования» человека из-за нерешенности фундаментальных вопросов, связанных с репрограммированием.

В целом экспериментальные работы, представленные на симпозиуме, показали, что в России сохранились коллективы, спо-

собные вести исследования на высоком уровне. В то же время можно было легко почувствовать, что недостаточность финансирования сказывается на экспериментальных возможностях российских исследователей. Исследования, проведенные в рамках совместных работ вместе с западными кол-

легами, заметно выделялись именно более богатым арсеналом использованных методов молекулярной биологии. Намотившееся в последние годы улучшение в финансировании науки позволяет надеяться на лучшие перспективы развития генетики в нашей стране.