

Содержание

ВАЛЕНТИН СЕРГЕЕВИЧ КИРПИЧНИКОВ: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1908-1991)	
<i>М.Д. Голубовский</i>	281
«Я ДЛЯ ЛЮДЕЙ, А НЕ ЛЮДИ ДЛЯ МЕНЯ». К 100-ЛЕТИЮ В.П. ЭФРОИМСОНА	
<i>Е.А. Кеишман</i>	289
ВОСПОМИНАНИЯ О КУЛЬТЕ ЛИЧНОСТИ В БИОЛОГИИ	
<i>М.П. Солнцева</i>	315
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ЗАКОНА РЯДОВ ГОМОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ Н.И. ВАВИЛОВА	
<i>И.Б. Розозин, В.И. Глазко, Е.В. Кунин</i>	362
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ КОРОТКОСТЕБЕЛЬНОСТИ <i>Rht2</i> И <i>Rht8</i> У ОБРАЗЦОВ ГЕКСАПЛОИДНОГО ТРИТИКАЛЕ С ПОМОЩЬЮ ДНК МАРКЕРОВ	
<i>К.У. Куркиев, Л.Г. Тырышкин, М.А. Колесова, У.К. Куркиев</i>	372
ТЕТРАПЛОИДНАЯ РОЖЬ: ДИНАМИКА ПСЕВДОСОВМЕСТИМОСТИ	
<i>И.С. Попова, В.К. Шумный</i>	378
ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИЙ АМАРАНТА (<i>AMARANTHUS L.</i>) ПО ИЗОФЕРМЕНТНЫМ ЛОКУСАМ	
<i>Р.С. Юдина, С.С. Ибрагимова, Н.Б. Железнова</i>	385
ЛЕТАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ	
<i>А.В. Иванников, Я.Я. Синянский, Н.Н. Юрченко, С.В. Чересиз, И.К. Захаров</i>	392
НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ЯЙЦЕВЫХ КАМЕРАХ <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> У МУТАНТОВ ПО ГЕНУ <i>TRITHORAX-LIKE</i>	
<i>А.А. Огиенко, О.В. Лаухина, Г.В. Васильев, Э.М. Баричева</i>	399
СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СУПРЕССОРА ОПУХОЛЕЙ MERLIN С ПОМОЩЬЮ ТРАНСГЕННЫХ КОНСТРУКЦИЙ В СПЕРМАТОГЕНЕЗЕ <i>DROSOPHILA</i>	
<i>О.С. Юдина, Ю.А. Галимова</i>	406

СЕЛЕКЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ПАТТЕРН МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ГЕНОМЕ <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> <i>Л.А. Васильева, О.В. Антоненко, О.В. Выхристюк, И.К. Захаров</i>	412
УЧАСТИЕ ЭКЗОГЕННОЙ ДНК В МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССАХ, ПРОТЕКАЮЩИХ В СОМАТИЧЕСКОЙ КЛЕТКЕ <i>А.С. Лихачева, В.А. Рогачев, В.П. Николин, Н.А. Попова, А.Г. Шилов, Т.Е. Себелева, Д.Н. Стрункин, Е.Р. Черных, Е.Л. Гельфгат, С.С. Богачев, М.А. Шурдов</i>	426
ВЗАИМОПРОНИКНОВЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗЗРЕНИЙ В ПРОБЛЕМУ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА: ИСТОРИКО-НАУЧНЫЙ АНАЛИЗ <i>Р.А. Фандо, Е.Б. Музрукова</i>	474
МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ БИОСФЕ- РЫ» (ВОЕ'2007) <i>В.Н. Снытников, В.В. Суслов</i>	483
ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА А.А. АЛЬДЕРОВА	497

Content

VALENTIN SERGEEVICH KIRPICHNIKOV. ON THE 100 YEARS ANNIVERSARY OF THE BIRTH (1908-1991) <i>M.D. Golubovsky</i>	281
«I AM FOR PEOPLE, BUT NOT PEOPLE FOR ME». ON THE 100 YEARS ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF V.P. EFROIMSON <i>E.A. Keshman</i>	289
RECOLLECTING THE CULT OF PERSONALITY IN BIOLOGY <i>M.P. Solntseva</i>	315
THE MOLECULAR-EVOLUTIONARY BASIS FOR VAVILOV'S LAW OF HOMOLOGOUS SERIES <i>I.B. Rogozin, V.I. Glazko, E.V. Koonin</i>	362
IDENTIFICATION OF <i>Rht2</i> AND <i>Rht8</i> GENES FOR SEMIDWARFNESS IN HEXAPLOID TRITICALE WITH USE OF DNA MARKERS <i>K.U. Kurkiev, L.G. Tyryshkin, M.A. Kolesova, U.K. Kurkiev</i>	372
THE TETRAPLOID RYE: PSEUDOCOMPATIBILITY DYNAMICS <i>I.S. Popova, V.K. Shumny</i>	378
STRUCTURE OF AMARANTH (<i>AMARANTHUS</i> L.) POPULATIONS ACCORDING TO ISOENZYME ALLELES <i>R.S. Yudina, S.M. Ibragimova, N.B. Zheleznova</i>	385
LETHAL MUTATIONS IN POPULATIONS OF <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> IN NORTH EURASIA <i>A.V. Ivannikov, Ya.Ya. Sinyansky, N.N. Yurchenko, S.V. Cheresiz, I.K. Zakharov</i>	392
DISTURBANCE OF SOMATIC CELLS FUNCTIONING IN THE EGG CHAMBER OF <i>TRITHORAX-LIKE</i> MUTANTS OF <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> <i>A.A. Ogienko, O.V. Laukhina, G.V. Vasiliev, E.M. Baricheva</i>	399
STRUCTURAL ANALYSIS OF TUMOR-SUPPRESSOR MERLIN BY MEANS OF TRANSGENIC CONSTRUCTIONS IN <i>DROSOPHILA</i> SPERMATOGENESIS <i>O.S. Yudina, Yu.A. Galimov</i>	406

SELECTION CHANGES THE PATTERN OF MOBILE GENETIC ELEMENTS IN GENOME OF <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> <i>L.A. Vasilyeva, O.V. Antonenko, O.V. Vykhristyuk, I.K. Zakharov</i>	412
INVOLVEMENT OF EXOGENOUS DNA IN THE MOLECULAR PROCESSES IN SOMATIC CELL <i>A.S. Likhacheva, V.A. Rogachev, V.P. Nikolin, N.A. Popova, A.G. Shilov, T.E. Sebeleva, D.N. Strunkin, E.R. Chernykh, E.L. Gel'fgat, S.S. Bogachev, M.A. Shurdov</i>	426
PENETRATION OF MEDICAL AND BIOLOGICAL VIEWS INTO THE PROBLEM OF HUMAN HEREDITY: A HISTORICAL AND SCIENTIFIC REVIEW <i>R.A. Fando, E.B. Muzrukova</i>	474
INTERNATIONAL CONFERENCE «BIOSPHERE ORIGIN AND EVOLUTION» (BOE'2007) <i>V.N. Snytnikov, V.V. Suslov</i>	483
IN THE MEMORY OF PROFESSOR A.A. AL'DEROV	497

ВАЛЕНТИН СЕРГЕЕВИЧ КИРПИЧНИКОВ: К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ (1908–1991)

Валентин Сергеевич Кирпичников – выдающийся российский биолог, генетик и эволюционист. В его творчестве гармонично сочетались неизменный интерес к теории эволюции с многолетними успешными исследованиями по генетике и селекции рыб. В 1987 г. В.С. Кирпичников выпустил фундаментальную сводку «Генетика и селекция рыб», которая была сразу переведена на английский, немецкий и японский языки и остается самым полным руководством в этой области. Авторитет В.С. Кирпичникова был подтвержден избранием его в Международную ассоциацию аквакультуры и экспертом ведущей международной организации по продовольствию и сельскому хозяйству (ФАО) при ООН. В трудные годы истории советской биологии Валентин Сергеевич проявлял такое мужество и принципиальность в защите научной биологии и противостоянии лысенковскому обскурантизму, что его справедливо называли «рыцарем науки». Манера речи Валентина Сергеевича на семинарах и дискуссиях была неспешной, спокойной и достойной. Однако в особо важных местах его баритон приобретал твердые металлические модуляции, за которыми скрывались страстность и убежденность в отстаиваемой истине.

В.С. Кирпичников родился 14 августа 1908 г. в старинном городке Кинешма, который расположен на правом берегу Волги в Костромской губернии. Его отец был инженером и экономистом. Мать преподавала биологию в школе. Она была очень музыкально одаренной, получила в юности музыкальное образование, что позволило ей в старости зарабатывать уроками музыки. Любовь к музыке мать передала своему сыну. Валентин Сергеевич хорошо играл на пианино, особенно любимые сонаты Бетховена.

В.С. Кирпичников решил стать биологом, но две его попытки поступить в Московский университет не удались из-за анкетных данных. Тогда он стал вольнослушателем и в 1928 г.

успешно сдал экзамены за первый курс. Но тут власти отменили права вольнослушателей. Кирпичников не сдался. Собрал подписи в защиту свою и друзей, он отправился напрямик к министру просвещения и добился зачисления на второй курс. Валентин Сергеевич отмечает парадокс, что в те годы, несмотря на явно выраженный тоталитаризм системы, попасть на прием к министру было во много раз легче, чем теперь. Вариант прямого «ходака наверх» Кирпичников затем использовал во многих трудных обстоятельствах, включая отважную попытку в конце 1930-х годов напрямую передать антилысенковское письмо Сталину. Как признавался Валентин Сергеевич, он в те годы еще разделял всеобщую веру в добрые намерения большевистского диктатора. Впрочем и здесь были свои парадоксы. Письмо Николая Константиновича Кольцова, переданное Сталину в 1932 г. напрямую через М. Горького, спасло в те годы его институт от погрома.

В.С. Кирпичникову удалось прослушать блестящий курс по генетике профессора С.С. Четверикова, который в 1929 г. по нелепому доносу был арестован и выслан из Москвы. Профессор Н.К. Кольцов читал лекции по зоологии и руководил знаменитым двухлетним практикумом, который успешно пройти было нелегко. После окончания университета в 1932 г. Кирпичникову, по его словам, посчастливилось девять лет работать в кольцовском институте экспериментальной биологии. По воспоминаниям В.С. Кирпичникова, именно Кольцов предложил ему возглавить первую в СССР (и во всем мире) лабораторию по генетике и селекции рыб во вновь организованном институте прудового хозяйства. Кирпичникову было тогда всего 25 лет! Кирпичников одновременно вел исследования в двух институтах. Он активно участвовал в организованном Кольцовым межинститутском семинаре по проблемам эволюции. После ареста С.С. Четверикова семинар вел Д.Д. Ромашов. В



его работе участвовали эволюционные генетики московской школы, среди них: Е.И. Балкашина, Н.П. Дубинин, А.А. Малиновский, А.Н. Промптов, А.С. Серебровский. Затем возникла «эволюционная бригада», а в ее рамках до 1940 г. работал дарвиновский семинар (около 100 заседаний), специально занимавшийся проблемами видообразования.

Все годы войны, начиная с 1941 г., В.С. Кирпичников провел на фронте. Сначала радистом, а затем врачом-эпидемиологом. В конце войны его часть была послана в Манчжурию. В звании капитана ему с трудом удалось мобилизоваться лишь в конце 1946 г. Среди многих военных наград В.С. Кирпичникова есть и весьма экзотическая «За освобождение Кореи».

После смерти в 1940 г. Н.К. Кольцова и лысенковских гонений на его сотрудников В.С. Кирпичников, вернувшись с войны, переехал работать в Ленинград в Институт озерного и речного рыбного хозяйства (ГосНИОРХ), одновременно проводя исследования в Зоологическом институте АН. Постепенно он становится экспертом и куратором селекционно-генетических исследований в области рыбоводства во всей стране. С начала 1970-х гг. и до конца жизни В.С. Кирпичников заведует лабораторией в Институте цитологии АН СССР. Здесь в центре работ В.С. Кирпичникова стали биохимический поли-

морфизм, его распространение и эволюционная роль на примере озерных популяций лососевых рыб Камчатки. Новый метод анализа изоферментов позволил напрямую следить за изменениями во времени и пространстве генофонда природных популяций рыб. В ежегодных экспедициях 1973–1985 гг. В.С. Кирпичников изучал генетическую структуру популяций тихоокеанских лососей. Не разделяя концепцию нейтрализма, он старался выявить связь географической изменчивости с популяционным полиморфизмом и селективностью аллелей, кодирующих изоферменты с разным температурным оптимумом активности.

В целом изыскания Кирпичникова условно можно разделить на три группы: 1) частная и популяционная генетика рыб; 2) теория и практика селекции рыб; и 3) проблемы эволюционной генетики, в особенности роль модификаций.

В 1930-е гг. В.С. Кирпичников вместе со своими коллегами и последователями изучал у карповых рыб классический случай сложного взаимодействия двух доминантных генов, S и N, определяющих расположение и форму чешуи на теле. Ген N обладает рецессивным летальным действием, гомозиготы по нему не выживают. Но будучи в гетерозиготе, этот ген вызывает появление линейных карпов в генотипах SS Nn и Ss Nn и рыб без чешуи в генотипах ss Nn. Двойные рецесивы ss nn – это зеркальные карпы. Было найдено, что данные гены имеют идентичное действие у трех географических подвидов карпа и серебристого карася.

Одна из ранних работ В.С. Кирпичникова посвящена генетике окрасок у аквариумной рыбки гуппи из семейства пецилиевых. Этот американский тропический вид, любимец аквариумистов всего мира, поражает воображение причудливым сочетанием окрасок и необычными трансформациями фенотипа плавников. Для генетиков гуппи тоже представляют немалый интерес. Во-первых, сходным с человеком XX–XY механизмом определения пола, причем даже число хромосом гуппи такое же, как у человека – 23 пары. Во-вторых, большинство из генов окраски гуппи локализовано в половых хромосомах и собрано в блоки. Этот факт и заинтересовал В.С. Кирпичникова с позиций эволюционной генетики. Он установил, что у гуппи, в отличие от человека, между X- и Y-хро-

мосомами регулярно идет перекрест. У гуппи удивительна легкость гормонального переопределения пола и жизнеспособность самцов YY, получающихся от скрещиваний с переопределенными самками XY. Обсуждая эти данные, В.С. Кирпичников в своей сводке анализирует эволюцию половых хромосом и многообразные механизмы определения пола у рыб.

В селекции рыб основной целью Кирпичникова было создание зимостойкой породы ропшинского карпа, способного выживать в прудах на широте Ленинграда. С этой целью Кирпичников использовал гибридизацию между зимостойким амурским сазаном и галицийским карпом. Работы увенчались успехом. При хорошем кормлении ропшинский карп уже на третий год весит 700–1000 г, а отдельные рыбы – до 1,5 кг. Под руководством В.С. Кирпичникова созданы три породные группы карпа.

В области теории эволюции В.С. Кирпичников был одним из первых, кто одновременно с харьковским эволюционистом И.Е. Лукиным анализировал роль модификационных изменений и выдвинул идею об их наследственной фиксации в ходе косвенного отбора. Эта идея была сродни концепции органического или совпадающего отбора, выдвинутой в «догенетический период» американским психологом Джеймсом Болдуином. Однако под влиянием четких исследований В. Иогансена в 1910-е гг. о ненаследовании модификаций в чистых линиях, а также в связи с успехами хромосомной теории наследственности изучение модификаций и морфозов ушло на время в тень.

Интерес к модификациям вновь стал возрождаться под влиянием экспериментальных работ растительного эколога Г. Турессона и известного генетика животных Р. Гольдшмита, показавшего сходство в проявлении морфозов и менделевских мутаций. Факты параллелизма ненаследственной изменчивости и мутаций привели В.С. Кирпичникова и И.Е. Лукина к сходным концептам, согласно которым на резкие изменения среды организмы отвечают массовым появлением адаптивных модификаций. Последние у географических рас, живущих в соответствующих средах, закрепляются генетически. Постулировалось, что адаптивные модификации не наследуются напрямую, но в условиях постоянно действующего отбора

могут закрепляться путем косвенного отбора генотипов со сходной нормой реакции. Кирпичников вспоминает, что Н.К. Кольцов поначалу не разделял его увлечений и взглядов о роли модификаций в эволюции. Однако не только не мешал его теоретическим изысканиям, но и активно способствовал публикациям его теоретических статей в биологических журналах.

Динамика событий в системе: факторы среды – модификации – отбор – наследование является ныне одной из самых актуальных и дискуссионных проблем в эволюционной генетике. Открытия последних десятилетий в области организации и функции генома, роли факультативных элементов генома в наследственной изменчивости, разных динамических способов кодирования, хранения и передачи наследственной информации показали многообразие наследственных изменений, далеко выходящее за рамки классических представлений хромосомной теории. Стали очевидны непредсказуемые ранее возможности переходов между ненаследственными и наследственными изменениями и нередкая зыбкость границы между ними. Ход мыслей Кирпичникова получает неожиданные подтверждения, и следует вкратце коснуться некоторых современных трактовок его эволюционной идеи.

На уровне структуры генома наследственная система клетки включает не только облигатные наследственные элементы (гены хромосом), но и множество факультативных ДНК- и РНК-носителей, количество и топография которых широко варьируют в разных клетках организма и у разных особей одного вида. При этом изменения в числе и топографии факультативных элементов (вариации) могут быть массовыми, относительно упорядоченными и отличаться по характеру наследования от моргановских мутаций.

К примеру, жесткий отбор в средах с цитостатиками приводит к ампликации сегментов хромосом с генами устойчивости, с многообразием вариантов их организации и клеточной топографии и неменделевским, нечетким наследованием. При постоянстве отбора происходит хромосомная фиксация возникших ампликонов, их устойчивое наследование, и возникает наследуемая устойчивость к селектируемому фактору.

Принцип факультивности свойственен не только структуре генома, но и функции трех универсальных матричных процессов – репликации, транскрипции и трансляции. Репликация ДНК в блоках повторов и семействах мобильных элементов часто «незаконна», на уровне транскрипции распространен альтернативный сплайсинг, а трансляция нуклеинового кода на уровень полипептидной цепи неоднозначна и вариативна. Обнаружено, например, что под действием неблагоприятных селективных факторов среды могут происходить переосмысление нонсенс-кодонов и появление в клетке новых адаптивных белков. Этот феномен получил название фенотипической супрессии, она не наследуема. Однако преодоление стоп-сигналов способно возникать и под влиянием супрессорных мутаций и быть наследуемым. С помощью вариативной трансляции могут активироваться разные молчащие дубликатные копии генов («спящие гены»), составляющие резерв наследственной изменчивости. Эти варианты сначала апробируются отбором, а затем способны закрепляться генотипически. Подобные сценарии, как справедливо отмечают современные исследователи (Ю.А. Лабас, В.В. Хлебович, С.Г. Инге-Вечтомов), вполне соответствуют гипотезе В.С. Кирпичникова о том, что модификации фенотипа служат своеобразной проверкой нормы реакции организма. В случае удачных адаптивных находок в игру вступает мутационный процесс, закрепляющий новшество.

Еще большие возможности «вариаций на тему нормы реакции» возникают в рамках динамической, или эпигенетической, наследственности. Единицы этой наследственности, эпигены, устроены как связанные между собой обратными связями циклические элементы, способные принимать как минимум два режима функционирования, причем выбор зависит от условий среды. Если наследственная система включает всего 10 не связанных между собой эпигенов, то возможен выбор из 1024 потенциальных режимов функционирования на основе одной и той же структуры ДНК! Несомненно, здесь также велики возможности закрепления в генотипе первоначально обратимых модификаций.

Известный эволюционный генетик Р.Л. Берг (линии ее судьбы с Кирпичниковым пересек-

лись в начале 1940-х гг., и в последующем браке родились две дочери) подчеркнула, что концепция стабилизирующего отбора И.И. Шмальгаузена включает и гипотезу косвенного отбора, и другие сходные идеи – совпадающий, органический отбор, генетическая ассимиляция и т. д. как естественные частные сценарии. При этом закрепление модификаций с помощью отбора мутаций возникает не как прямое следствие отбора по данному закрепляемому признаку, а как побочный эффект общей стабилизации признаков (известные опыты М.М. Камшилова) и широких адаптаций регуляторного типа. Повышение роли внутренних факторов морфогенеза по сравнению с внешними и возникновение регуляций в процессе стабилизирующего отбора «представляет фундаментальную закономерность эволюции». Иными словами, В.С. Кирпичников оказался прав в направлении своих эволюционных поисков.

В.С. Кирпичников был по натуре боец, неизменно выступая за справедливость и в защиту науки. Когда начались гонения на Н.К. Кольцова и его институт, В.С. Кирпичников вместе со своим другом замечательным эволюционным биологом А.А. Малиновским всегда активно поддерживали своего учителя Кольцова на всех обсуждениях и всех уровнях. Кирпичников активно отстаивал генетику на известной дискуссии 1939 г. В итоге, когда директором института после смерти Н.К. Кольцова в 1940 г. стал Т.Д. Лысенко, В.С. Кирпичников, будучи в экспедиции, получил телеграмму об увольнении «по сокращению штатов». Однако он не сдался и по суду добился восстановления.

Интересна оценка Кирпичниковым личности Лысенко и его роли в гибели генетиков. Он признавал правомерность обвинений Лысенко в обмане, хитрости, несправедливости, нечестности, карьеризме, но отмечал, что все это сочеталось еще и с болезненным параноидальным мироощущением, желанием оправдать себя. Хотя в доносах на Н.И. Вавилова нет имени Т.Д. Лысенко, однако он неоднократно публично называл Н.И. Вавилова среди тех, кто мешает ему внедрять научные результаты в практику социалистического строительства и является по существу вредителем. Будучи председателем Совета Союза, Лысенко свои обвинения произносил в присутствии Сталина, что сле-

дует, как полагал В.С. Кирпичников, оценить как прямой донос. Кроме того, ближайшие сотрудники Лысенко писали доносы на Н.И. Вавилова о его вредительской деятельности. Обо всем этом Лысенко не только прекрасно знал, но и сам назначил экспертную комиссию по делу Вавилова

После сессии ВАСХНИЛ 1948 г. Кирпичников претерпел два судилища. Он был сразу уволен из Зоологического института. Однако ему удалось удержаться в ГосНИОРХе при условии категорического запрета заниматься генетикой. Пришлось целиком перейти на селекцию и прикладные рыбоводческие работы. Начиная с 1954 г. Кирпичников регулярно обращался с письмами о положении генетики к Н.С. Хрущеву, в президиум Академии наук, к ее тогдашнему президенту Несмеянову и даже к писателю М.А. Шолохову, прося его помочь организовать встречу с селекционерами-генетиками. Все было безрезультатно.

Тогда В.С. Кирпичников нашел путь обратиться непосредственно к общественности. В 1962 г. начинает ходить в самиздате смелая научно-публицистическая книга биолога Ж. Медведева «Биологическая наука и культ личности». В ней документально прослежена история восхождения Т.Д. Лысенко, поддержанного сначала И.В. Сталиным и затем Н.С. Хрущевым, рассказано о фальсификациях, убытках сельского хозяйства, о гонениях на биологов, несогласных с лысенкоизмом. Ж. Медведев послал рукопись в ЦК партии, в АН СССР с просьбой о содействии публикации. В ответ партком Тимирязевской академии, где тогда работал Ж. Медведев, 30 июля 1962 г. признал его книгу «клеветнической, антисоветской и вредной». После этого убийственного определения о публикации книги не могло быть и речи.

Тогда Ж. Медведев обратился к В.С. Кирпичникову, и они вместе подготовили статью под названием «Перспективы советской генетики». У жены В.С. Кирпичникова, филолога и лингвиста Л.М. Алексинной, возникла мысль прибегнуть к помощи своего шефа А.И. Хватова, который в то время был заведующим кафедрой в Институте культуры и членом редколлегии журнала «Нева». Удалось получить согласие на публикацию у главного редактора журнала поэта С.А. Воронина. Статья вышла в

№ 3 журнала «Нева» за 1963 г. В ней все было названо своими именами и понятно даже для читателя-небиолога. Уже в самом начале, вопреки партустановкам, говорилось об абсурдности деления науки на буржуазную и небуржуазную, о том, что есть одна научная генетика, в основе которой лежит концепция генов и хромосом. Рассказывалось об успехах мировой генетики и важных исследованиях отечественных биологов, которые были прерваны и запрещены.

Эффект статьи был потрясающий. В лысенковском стане и у идеологов-надсмотрщиков возник большой переполох. В события вмешался лично Н.С. Хрущев. Как водится, в редакции журнала «Нева» были произведены перестановки и замены, а журнал затем признал публикацию «грубой ошибкой». «Надзиратели» из обкома партии стали готовить судилище над Кирпичниковым. 14 апреля 1964 г. состоялось памятное заседание ученого совета ГосНИОРХА с приглашением штатных идеологов и предполагаемым суровым осуждением автора статьи. К сожалению, по разным причинам ряд уважаемых биологов и генетиков выступили не лучшим образом, если сказать мягко. Однако время сплошной боязни и компромиссов с совестью кончалось. Видный генетик Ю.М. Оленов из Института цитологии АН СССР, будучи членом партии, решительно встал на защиту В.С. Кирпичникова. Точно так же выступал профессор В.Я. Александров. Он отметил в своих воспоминаниях, что достойное и разумное поведение Кирпичникова в значительной мере определило благополучное решение ученого совета. Не было сделано никаких оргвыводов, а был лишь упрек В.С. Кирпичникову в «объективистском» подходе к зарубежным работам в области биологии и генетики. Все голосовали за эту оценку, кроме самого Валентина Сергеевича – он не пошел и на этот компромисс. Через полгода сам Н.С. Хрущев был смещен, и ему в вину среди прочего ставилась поддержка Т.Д. Лысенко. Все, о чем говорилось по отношению к Лысенко и генетике в статье Кирпичникова и Медведева, стало тиражироваться в широкой прессе. Таковы причуды и парадоксы тоталитарных режимов, в одночасье меняющих минус на плюс.

Однако пришлось ждать еще почти четверть века, пока в конце 1980-х гг. с провозглашением



горбачевской «гласности» можно было сказать полную правду о судьбе Н.И. Вавилова и его последователей, а также о масштабах гонений на науку. В.С. Кирпичников в полной мере использует предоставленную временем возможность высказать накопившиеся за многие годы слова правды и помянуть гонимых и погибших учителей и коллег. Вот отрывок из письма В.С. Кирпичникова к своей дочери Елизавете Кирпичниковой-Берг в 1987 г. накануне 80-летия ученого:

«Сейчас в Саратове, Москве и Ленинграде прошли юбилейные Вавиловские чтения. В Саратове (3 дня) я доклада не делал, но выступал с воспоминаниями трижды и открывал памятную доску на здании, где в 1917–21 г. работал Вавилов. Он и умер в Саратове, в тюрьме, в 1943 г. (теперь все подробности опубликованы) – а жена и сын его в это время были там же в эвакуации, и до 1956 года ничего о нем не знали! В Москве было торжественное заседание двух академий и Общества Генетиков (ВОГиС им. Вавилова), а затем 5-й Всесоюзн. Генетический съезд (5 дней). На нем я выступал с вечерней лекцией о Н.К. Кольцове (удачно) и с двумя (!) докладами о гетерозисе (тоже

прилично). А потом в Ленинграде (4 дня) снова торжественные заседания с докладами и воспоминаниями. И опять мой доклад – о селекции на устойчивость к заболеваниям! Всего 4 доклада за 9 дней, и это было трудно – все на разную тему, и ко всем надо готовиться. После Ленинградского доклада (в последний день, 3-го декабря) я вымотался так, что еле добрал до дома. Но я рад, что наконец-то Вавилову отдали должное, назвали нескольких доносчиков, дали оценку всей обстановке того времени. Его могли бы спасти, если бы не война, если бы его не забыли там, в Саратове; было уже постановление о его использовании в “шарашке” – и его не выполнили! А я – опять воюю. Плохо у нас с генетикой, нет крупных людей (и очень мало их и в других науках – спад явный; а в генетике – хуже всего). Послал записку в ЦК о положении в генетике, о тяжелом провале с кадрами. Воевать приходится с новым президентом – это недалекий чиновник и он окружил себя референтами-держимордами. Моя записка – и пара других – попала ему в руки, но, боюсь, толку от этого будет мало».

«А я опять воюю», – характерные слова для рыцарской позиции В.С. Кирпичникова, которая выходила за рамки генетики. Когда в 1975 г. над его другом, известным правозащитником биологом С. Ковалевым устроили суд в Вильнюсе, то А.Д. Сахаров и В.С. Кирпичников приехали туда для поддержки Ковалева.

В 1990 г. В.С. Кирпичников вместе с группой генетиков его поколения был удостоен высшего в то время звания «Герой Социалистического Труда» и вызван для награждения в Кремль. В предоставленные ему для благодарственного выступления 3–4 мин В.С. Кирпичников с присущим ему достоинством отметил, что награда «является признанием заслуг генетиков в борьбе против мракобесия в науке, против безумной и тяжелейшей по своим последствиям лысенковщины. Радость от присуждения мне высшей награды страны омрачена, однако, горечью сознания, что в нашей науке, генетике, а также в селекции, родной сестре генетики, далеко не все благополучно. И позвольте мне посвятить несколько минут не благодарностям, а бедствиям генетики и селекции в СССР... .. Прошу простить меня за горькие слова, но необходимо было их сказать,

несмотря на торжественную обстановку награждения. Нельзя одной рукой награждать ученых за их научную деятельность, а другой уничтожать фундамент, на котором стоит современная наука».

После смерти В.С. Кирпичникова Всероссийское общество генетиков и селекционеров учредило в 1993 г. премию его имени за выдающиеся работы в области эволюционной генетики. Этой премии в разные годы были удостоены Ю.И. Полянский, И.А. Захаров (2000 г.), В.А. Ратнер и Л.А. Васильева (2002 г.), П.М. Бородин (2004 г.).

Чтобы избежать «хрестоматийного глянца», следует упомянуть об одной важной стороне личности В.С. Кирпичникова – без этого образ был бы неполным. Е.В. Кирпичникова, его дочь, пишет: «Отец был крайне увлекающимся человеком. Он был со страстью влюблен – постоянно. Во-первых, в науку, в свои исследования, а во-вторых, в прекрасный пол – женщины в его жизни играли важнейшую роль. Он никогда не жил один – без женщин, всегда возле него находилась Та, которая его обожала и ухаживала за ним с беззаветной любовью и преданностью. Сам он тоже отлично умел обольщать, ухаживать и заботиться, но это обычно случалось в начале романа. А дальше – очень быстро оказывалось, что какая-то другая женщина стремилась его завоевать. Рожденный 14 августа, под астрологическим знаком «Льва», отец обладал темпераментом огненной природы, вовлекая в безумную стихию огня своей страсти множество слетевшихся на свет мотыльков. Официально он был женат четыре раза, и в каждом браке имел детей – один старший сын и пять дочерей. Разлукой с детьми он, конечно же, очень тяготился, и ему приходилось невероятно много работать, чтобы всем оставленным женам и детям помогать материально...».

Наряду с юбилеем В.С. Кирпичникова в 2008 г. может быть отмечен и другой своеобразный юбилей – 100-летие, когда в год рождения В.С. Кирпичникова российский биолог И.И. Мечников (вслед за И.П. Павловым в 1904 г.) получил Нобелевскую премию. И с тех пор эта награда обходит биологов России. Причины, конечно, вовсе не в том, что в России дефицит талантов или не появилось достойных высокой

премии исследований. Они были, но большинство из них было прервано, как и весь славный для российской биологии период начала XX в. Вехи судьбы Валентина Сергеевича Кирпичникова позволяют понять, что и как происходило в середине и конце XX в.

Автор благодарен Е.В. Кирпичниковой за помощь и предоставленные материалы из ее архива.

Основные публикации В.С. Кирпичникова

- Кирпичников В.С. Аутосомные гены у *Lebistes reticulatus* и проблема возникновения генетического определения пола // Биол. журнал. 1935а. Т. 4. № 2. С. 343–354.
- Кирпичников В.С. Роль ненаследственной изменчивости в процессе естественного отбора (Гипотеза о косвенном отборе) // Биол. журнал. 1935б. Т. 4. № 5. С. 775–800.
- Кирпичников В.С., Балкашина Е.И. Материалы по генетике и селекции карпа // Зоол. журнал. 1935в. Т. 14. Вып. 1. С. 45–78.
- Кирпичников В.С. Материалы по генетике и селекции карпа // Биол. журнал. 1936. Т. 5. Вып. 2. С. 327–376.
- Кирпичников В.С. Основные гены чешуи у карпа // Биол. журнал. 1937. Т. 6. Вып. 3. С. 601–632.
- Кирпичников В.С. Значение приспособительных модификаций в эволюции // Журн. общ. биологии. 1940. Т. 1. № 1. С. 121–152.
- Кирпичников В.С. О гипотезах наследственного закрепления модификаций // Усп. соврем. биологии. 1944. Т. 18. № 3. С. 314–339.
- Кирпичников В.С. Влияние внешних условий на жизнеспособность, скорость роста и морфологию разных генотипов карпа // Докл. АН СССР. 1945. Т. 47. № 7. С. 521–525.
- Кирпичников В.С., Берг Р.Л. К проблеме повышения зимостойкости сеголетков карпа, сазана и их гибридов // Зоол. журнал. 1952. Т. 31. Вып. 4. С. 595–604.
- Кирпичников В.С. Гетерогенность популяций дикого карпа и гибридов между домашним и диким карпом // Докл. АН СССР. 1958. Т. 122. № 4. С. 716–719.
- Кирпичников В.С. Генетические основы гетерозиса // Вопросы эволюции, биогеографии, генетики и селекции. М., 1960.
- Kirpichnikov V.S. Die genetischen Methoden der Selektion in der Karpfenzucht // Z. Fisch. 1961. V. 10. № 1/3. P. 137–163.
- Кирпичников В.С. Гомологичная наследственная из-

- менчивость и эволюция амурского карпа (*Cyprinus carpio*) // Генетика. 1967а. № 2. С. 34–37.
- Кирпичников В.С. Общая теория гетерозиса // Генетика. 1967б. № 10. С. 167–180.
- Кирпичников В.С. Биохимический полиморфизм и проблема так называемой недарвиновской эволюции // Усп. соврем. биологии. 1972. Т. 74. № 2. С. 231–246.
- Кирпичников В.С. Изучение родственных связей сиговых рыб (Coregonidae) методом молекулярной гибридизации ДНК // Зоол. журнал. 1977. № 3. С. 329–341.
- Кирпичников В.С. Генетические основы селекции рыб. Л.: Наука, 1979. 391 с. (переведена на англ. яз. в 1981 г., на немецкий яз. в 1987 г.).
- Кирпичников В.С. Модификационная изменчивость и ее роль в эволюции // Развитие эволюционной теории в СССР (1917–1970-е годы) / Под ред. С.Р. Микулинского, Ю.И. Полянского. Л.: Наука, 1983. С. 155–164.
- Кирпичников В.С. Генетика и селекция рыб. 2-е изд. перераб. доп. Л.: Наука, 1987а. 520 с.
- Кирпичников В.С. Селекция и новые породы прудовых рыб в СССР // Вопросы ихтиологии. 1987б. № 2. С. 203–215.
- Kirpichnikov V.S. Adaptive nature of intrapopulational biochemical polymorphism in fish // J. Fish Biol. 1992. V. 40. № 1. P. 1–16.
- Kirpichnikov V.S. Genetics and Breeding of Common Carp. Paris: INRA. 1999. 104 p.

М.Д. Голубовский

Институт истории естествознания и техники РАН, СПб филиал

«Я ДЛЯ ЛЮДЕЙ, А НЕ ЛЮДИ ДЛЯ МЕНЯ» К 100-ЛЕТИЮ В.П. ЭФРОИМСОНА

Е.А. Кешман

Профессор Владимир Павлович Эфроимсон (1908–1989) – один из крупнейших отечественных генетиков, ученик Н.К. Кольцова, вошедший в плеяду «генетиков-первопризывников», на плечи которых легло тяжелое бремя борьбы с лысенковщиной. В.П. Эфроимсону принадлежит открытие формулы частоты мутирования генов у человека (1932 г.). Он – крупнейший специалист по генетике и селекции тутового шелкопряда, которым были посвящены его кандидатская (1941 г.) и докторская (1947 г.) диссертации. Им написана первая отечественная монография по генетике человека «Введение в медицинскую генетику» (1964 г.), книга, положившая начало возрождению генетики человека в СССР. В.П. Эфроимсон – ветеран Великой Отечественной войны, с 1941 по 1945 гг. находился в рядах действующей армии, награжден боевыми орденами. В.П. Эфроимсон дважды подвергался репрессиям – в 1932 и в 1949 гг. Десять лет он провел в сталинских лагерях, почти четверть века был отлучен от науки. В.П. Эфроимсон – автор трех монографий, редактор многих книг по различным вопросам генетики. Им опубликовано более 100 научных статей. В историю отечественной науки В.П. Эфроимсон вошел не только как выдающийся ученый, но и как беззаветный борец за истину, непримиримый враг антинаучных течений в биологии, страстный защитник генетики, нравственный эталон настоящего ученого.

Владимир Павлович Эфроимсон родился в Москве 21 (8) ноября 1908 г. в знаменитом здании на Лубянке, ставшем после революции центральным, в котором после революции расположились органы государственной безопасности. Этот дом принадлежал Страховому обществу «Россия»,

членом правления которого был Павел Ефремович Эфроимсон. Зажиточная, интеллигентная еврейская семья, совершенно обрусевшая. Старший брат Абрам стал журналистом, работал в РОСТе, был одним из создателей программ новостей на советском телевидении. Дети воспитывались в обстановке открытого дома, в котором постоянно гостили многочисленные родственники и друзья родителей.

Вот одно из воспоминаний раннего детства: «В связи с общим либеральным настроением в квартире бывало много молодежи и людей постарше, самых различных политических взглядов. А среди них бродил, развесив уши, еврейский мальчуган с повышенным интересом к событиям, с глазами, лезущими на лоб от любопытства, и с ушами, по этой же причине растянутыми от пола до потолка, ежели дозволено такое приведение формы в соответствие с внутренним содержанием...»

Мальчуган, прочитав лет в 7–8 «Джунгли» Э. Синклера, стал (и остался) сложившимся социалистом. Может быть, поэтому у него лет



Родители. 1904 г.

Примечание. Текст с небольшими поправками приведен в авторской редакции.



Отец и брат Абрам.

на 70 засел в памяти ответ одного кадета какому-то эсеру: «Модель Абрамович Кроль, свойственник нашего хозяина, имеет с полмиллиона денег. Вместо того, чтобы тихо стричь ежегодно купонов тысяч на 25 рублей, он строит участок дороги, верст на 250 длиной и получает лишних 50 тысяч вашей прибавочной стоимости. Вся бухгалтерия хранится у него в голове да в перетертой записной книжке. Все управление постройки – его сын инженер, да кассир, да артельщик, и три десятника на сколько-то тысяч грабарей и рабочих. При социализме будет египетская пирамида, которая скушает не 50 тысяч, а целый миллион вашей прибавочной стоимости, а ремонта ваша железная дорога будет требовать чаще, чем капиталистическая».

Конечно, кавычки поставлены не вполне законно, так как мальчишка вспомнил лишь общий смысл, когда услышал, что управленческий аппарат в СССР насчитывает 18 миллионов человек»¹

Про родителей В.П. Эфроимсон впоследствии писал: «Мой отец... был человеком поразительной энергии, огромной пробивной силы, большого комбинаторного ума. Он был фондовиком – крупным банковским специалистом. Цепкий человек, напористый, привыкший молниеносно решать дела, бешено находчивый, но это его специальность: к нему приходили

люди – просили денег у банка в кредит... И он должен был, покуда человек от двери идет к столу, решить, стóит этот человек того или нет, порядочный человек или непорядочный...

Сам он был сыном местечкового духовного раввина (к сведению, духовный раввин – это существо значительно более нищее, чем церковная крыса). Конечно, отец кончил гимназию с медалью, но в Киевском университете оказался перебор «еврейцев» и отец поступил туда только благодаря ходатайству околместечкового помещика Ламсдорф-Галагана. Он закончил юридический факультет и впоследствии служил главным управляющим поместий того самого Бродского, который вошел в поговорку («Чай – Высоцкий, сахар – Бродский»).

Моя мать, Екатерина Марковна Кроль, была полной противоположностью ему – бесконечно скромная, бесконечно благородная, добрая, просто святая. Причем не только по отношению ко мне и моему брату, но и по отношению ко всем окружающим и даже неокружающим. Когда она работала в госпитале во время первой мировой войны, то в том же госпитале работали некоторые очень высокопоставленные дамы – чуть ли не фрейлины, по крайней мере многие из высокородных дворянских фамилий. Как-то мама услышала, что одна из них спрашивает другую: «Что это за еврейка?» – «Это та самая Эфроимсон, которую иначе чем ангел не называют»².

Воспитанный в либеральной атмосфере семьи, Володя с ранних лет тонко чувствовал то, что можно назвать «социальной несправедливостью». Его мама прививала детям высокие понятия о благородстве и о человеческом достоинстве... Слова Екатерины Марковны В.П. Эфроимсон вспоминал через много десятков лет: «Вот когда ты вырастешь, станешь инженером, доктором, адвокатом, ты должен будешь помнить, что все бедные вокруг тебя вовсе не потому бедные, что злые, или глупые, а потому, что у их родителей не было денег их одеть и дать им образование. Ты должен будешь им помогать все время, сколько сможешь. Запомни это на всю жизнь!»³. И мальчик запомнил. Перескажи-

² Интервью В.П. Эфроимсона // Эфроимсон В.П. Гениальность и генетика. М.: Русский мир, 1998. С. 468.

³ Письмо В.П. Эфроимсона Е.Г. Макаровой (рецензия на ее книгу «Освободите слона»). Написано весной 1988 г. Хранится в архиве Е.Макаровой.

¹ Рукопись. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

вая через всю его биографию, нужно отметить, что и последними его книгами, опубликованными уже после смерти, были книги об этике, воспитании, путях решения «неисчислимых проблем, с которыми сталкивается современное человечество».

Владимир Павлович был на редкость одаренным человеком. У него была не просто «приличная зрительная память», как он говорил, – память была феноменальной. Он читал на всех европейских языках, говорил на немецком, как на русском языке. Прекрасно знал английский, польский, итальянский языки. Читал «по диагонали», запоминая все и надолго. Ориентировался в каталогах «Ленинки» безупречно. Реферировал молниеносно. Схватывал мысль на лету и тут же начинал «генерировать идеи». Понимал и оценивал мысль сверхостро. Тут же находил связи и выходы на иные направления, тут же ставил десятки вопросов, которые рождались в его огромной голове в связи со сказанным... В этом человеке рождалось столько умных и значимых идей, что хватило бы на работу нескольких институтов... И делился он своими идеями безоглядно...

«Я очень рано прошел тестирование, выявившее у меня очень слабую слуховую память при относительно приличной зрительной. Я понял, что мне надо все постигать зрением. Я очень рано и очень много стал заниматься сам. Так как я ничего не воспринимал на слух, то я решил как можно скорее “разделаться” со школой. Два раза “прыгал” через класс. Кончил в пятнадцать с половиной лет (не кончил на год раньше, потому что запретил отец). Но зато в последние годы в школе я чрезвычайно много “болел” самыми различными болезнями, благо у меня было много родственников-врачей, которые мне писали справки о “болезнях”. Тогда система надзора не была доведена до высокой степени совершенства и никто не знал, что во время этих “тяжелых заболеваний” ежедневно с утра до самого вечера я просиживал в Ленинской (тогда еще Румянцевской) библиотеке, до абсолютного безумия увлекаясь историей.

Что касается моих школьных занятий, то ими ни преподаватели, ни родители почти не интересовались, чему я был очень рад, довольствуясь тройками и сплошь и рядом пропуская очень хорошие уроки, которые в “Питер-Пауль

школе” вели очень хорошие учителя. В результате, окончив школу, я еще год просидел в Ленинке, а затем поступил в университет, не добравши нескольких месяцев до семнадцати лет. Мои интересы распространялись в самых разных направлениях. Но я знал, что языки я в любом случае знать буду, историю знать буду (к тому времени я знал на память, наизусть пару сотен страниц из “Истории” Шиллера, сотню страниц из Моммзена и Бог знает сколько страниц из других первоисточников). А вот биологию я без университета знать не буду, что и определило мое поступление на биологическое отделение физмата, где я себе два года не находил места, покуда не втюрился безоглядно в генетику»⁴.

Начиналось все замечательно. Поступив на физико-математическое отделение Московского университета, Владимир Павлович начал заниматься генетикой на кафедре Н.К. Кольцова.

«Пожалуй, на первое место среди всех моих учителей, – писал В.П. Эфроимсон, – надо поставить Николая Константиновича Кольцова. Когда меня недавно неожиданно спросили, в чем секрет Кольцова, я даже не сразу смог сообразить – о каком секрете идет речь. На мой недоуменный вопрос мне ответили: «У Кольцова был такой маленький институт – и такое множество прекрасных ученых работало с ним!»

И я невольно впервые задумался, в чем же дело: все такие разные, а в чем-то на одно лицо. И вспомнил:

*«За творчество, за мужество,
За весь Кольцовский стан,
За крепкое содружество
Генетиков всех стран.»*⁵

В.П. Эфроимсон отработывал «Большой практикум» по зоологии, детище Кольцова, на котором учителя «умело отделявали нас и шлифовали из нас научных работников – ученых»⁶.

Из воспоминаний В.П. Эфроимсона: «На Большой практикум приходили, бросали портфели, пальто, а уже отсюда уходили вершить другие свои студенческие дела. Царила полная свобода, никто ни с кого ничего не спрашивал, не выставял оценок, а работали озверело.

⁴ Интервью... С. 469.

⁵ Письмо Татьяне Львовне Ферри, 20 октября 1988 г. В архиве Е.А. Кешман.

⁶ Там же.

С полгода мы изучали парамецию, в хвост и в гриву...

Кольцов как-то совершенно неназойливо, без всяких фраз, как нечто само собой разумеющееся, довел до нас, что в мире есть одна в высшей степени стоящая вещь – наука, и что другой такой ценности нет и быть не может. Между прочим, Николай Константинович всегда устанавливал между собой и своими сотрудниками какую-то незримую грань, солидное пространство, полное отсутствие интимности. Было бы совершенно невыносимым услышать от него какие-то высокие слова. Но то, что исследовательская наука – самое высокое в жизни, это разумелось само собой. Может быть, в этом и был его секрет?

Он поразительно умел разжигать в нас дух творчества, догадливости, экспериментирования, поисков решений. Ассоциативная память у него была колоссальной, он умел молниеносно протянуть связь от одного явления к другому, очень далекому.

Один из «приемов» (хотя именно что не «приемов», а совершенно естественно) заключался в том, что он рано утром, заполучив все свежие иностранные журналы в свой кабинет (штук 40–50 ежедневно), все просматривал и в каждый журнал закладывал листик: что кому прочитать. Днем он заходил в лабораторию (дрозофильную) и спрашивал, что нового в перемеченных статьях. Три–четыре сотрудника сменяли друг друга на кушетке рядом с ним, он спрашивал и об отмеченных статьях, и о том, что нового дает эксперимент за последние день–два (он обходил так за день половину лабораторий института). Вероятно, были случаи, когда оказывалось, что кто-нибудь не успел прочесть, да и в опытах ничего интересного не обнаруживалось. Тогда Н.К. Кольцов поднимал какой-нибудь теоретический вопрос. Ну, при таком ведении дела очень трудно было бездельничать или плевать в потолок. Да и некому было: ведь зарплата ученым шла низкая, и на научную работу шли беззаветники.

Огромную роль в моей научной судьбе сыграл Григорий Иосифович Роскин. Хорошо помню, как щенком я получил от Роскина задание отреферировать одну работу по модным тогда ядерно-плазменным соотношениям. Я прочитал не только эту работу, но и полсотни смежных и

сделал доклад, внешне, может быть, и хороший. Но Роскин задал мне деликатно один вопрос, из которого я уразумел, что внутренней связи между всеми десятками работ я не обнаружил. На свое счастье я понял, что я – дурак, и что я ничего не понимаю. Тогда же я понял, что соображать тоже нужно учиться.

А уж думать и соображать я научился на семинаре у Михаила Михайловича Завадовского – «Мих-Миха». Можно было завалить десять зачетов, иметь невероятные хвосты, но студент «котировался» по одному-единственному показателю: сумел ли он задать хотя бы один вопрос на семинаре у Мих-Миха.

Впоследствии я начал работать в лаборатории Завадовского с дрозософилами, просиживал там целыми днями и вечерами (мне совсем не хотелось общаться с другими генетиками, дабы не компрометировать их «скандальными» делами своего отца – повторю, ведь мы были идиотами!)... Но вот однажды вечером, часов в десять, Мих-Мих, проходя к себе в кабинет, бросил: «Эфроимсон бьет все рекорды упорства». Слова Завадовского меня порадовали больше, чем впоследствии на фронте Орден Красной Звезды, который я случайно получил среди первых шести орденосцев дивизии.

Четвериков сыграл в моей жизни огромную роль. Я ведь, в сущности, никогда не был его учеником, даже не слушал его лекций. Четверикова обвиняли чуть ли не в троцкизме. Тогда в университете шла какая-то борьба между линией ЦК и Троцким. Но, честно говоря, я даже под страхом смертной казни никогда не смог бы сказать, что такое троцкизм. Зато мы все хорошо знали, что будущее эволюционной генетики заключено в статье Четверикова, установившей основы этой науки, и в нескольких строчках примечания Сергея Сергеевича к нашумевшей тогда статье Альфреда Стертеванта, открывавших путь к пониманию возникновения новых генов. Такие ученые, как Четвериков, рождаются раз в сто лет»⁷.

В 1929 г. В.П. Эфроимсона исключили из университета. Формально – за неуплату членских взносов. Фактически – за то, что двадцатилетний студент был единственным, кто выступил на университетском собрании в

⁷ Там же.

защиту профессора Четверикова, которого «за сочувствие меньшевикам и малую эффективность научных работ» выгоняли из МГУ.

Вот, что писал ему спустя более чем 30 лет С.С. Четвериков: «Это правда, что Вы и во времена студенчества, и позднее всегда стояли для меня как-то несколько в стороне от ядра моих друзей и учеников. Вы даже официально не были «зарегистрированы» среди них, хотя я всегда считал Вас одним из самых мне близких и дорогих учеников. А Ваше всегда открытое и честное отстаивание своих взглядов глубоко меня всегда трогало и радовало. И вот я, семидесятилетний слепой старик, крепко Вас обнимаю и от всего сердца говорю Вам – спасибо...»⁸.

Изгнанный из университета Владимир Павлович начал работать сначала в Московском зоопарке, в Рентгеновском институте, а затем уехал в Тбилиси в Институт шелководства. Он начал заниматься проблемами влияния рентгеновских лучей на наследственность. За три года он написал 10 научных статей – о влиянии температуры на трансгенационный процесс, об обнаружении нового гена в Y-хромосоме у дрозофилы, трансмутирующем действии рентгеновских лучей, проблемах генетической эволюции, кинетике фототропизма у дрозофилы, влиянии температуры на мутационный процесс, влиянии некоторых генов на жизнеспособность тутового шелкопряда, воздействии внешних факторов на соотношение полов у шелкопряда. Из Грузии он писал отцу: «Есть возможность в один год разрешить проблемы шелководства, которые нельзя было прежде разрешить за 20–30 лет. В последнее время удалось придумать совершенно новый и чрезвычайно многообещающий метод селекции. И странно – я чувствую, что мой творческий путь следует начертаниям партии... Ты понимаешь? Ведь я ультра-кабинетник, кабинетник до мозга костей, и вдруг... но я чувствую, что это органично, не вдруг, не по принуждению и не от испуга, потому что я осознаю, что именно так и необходимо, и правильно, и продуктивнее всего»⁹...

О ценности работ молодого ученого Н.К. Кольцов писал, пытаясь восстановить В.П. Эф-

роимсона в университете: «Бывший студент физмата 1 МГУ В. Эфроимсон работал во время пребывания в университете в лаборатории экспериментальной зоологии и показал себя очень дельным и способным научным работником. В 1929 г. он был исключен за невзнос платежа из 1 МГУ, но продолжал научную работу по генетике в Рентгеновском институте, и мне пришлось следить за этой работой. Результаты ее вылились в несколько подготовленных к печати исследований, три из которых были представлены мне на просмотр.

Основные работы – вызывание (или ускорение) процесса возникновения мутаций под влиянием рентгеновских лучей. Благодаря прекрасной обстановке, в которой велись эти работы в Рентгеновском институте НКЗ, Эфроимсону удалось поставить экспериментальную проблему на прочную основу количественного учета числа получаемых у дрозофилы леталей в зависимости от абсолютной величины дозы (ионизирующей способности) X-лучей. Были применены наиболее подходящие, сложно составленные линии дрозофилы и получены вполне точные результаты. Определенный вывод автора – интенсивность радиации в природе недостаточна для объяснения естественного трансмутационного процесса у дрозофилы – имеет весьма важное теоретическое значение. В работе этот вывод подкрепляется очень свежей сводкой новейших (за последние месяцы) литературных данных. Работа должна быть напечатана в самом скором времени в виду ее выдающегося интереса для русских генетиков...

Вторая работа – отчет об экспериментальной проверке исследования Гольдшмита, опубликованного летом 1929 г., по вопросу о влиянии высокой температуры на мутационный процесс. Это был первый опыт такой проверки в Москве, предпринятый совершенно самостоятельно. Проверка дала отрицательные результаты, но это не умаляет ее значения.

Третья работа – детальное изучение одной новой мутации, полученной в опыте вызывания мутаций у дрозофилы действием радия. Автор развивает предположение, что найденный им новый ген помещается в Y-хромосоме – явление, заслуживающее особого внимания у дрозофилы.

⁸ Письмо С.С. Четверикова от 11 апреля 1957 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

⁹ Письмо отцу 27 сентября 1931 г. Дело №1000/109 ОГПУ. ЦА ФСБ(МГБ), ОСФ, №Р-36060. Т. 3, л.д.127.

В. Эфроимсоном написаны еще две работы: «Трансмутизирующее действие X-лучей на половые клетки *Dr. melanogaster*» и «Мозаические мутации и их общее значение»; но этих работ я не видел. Не подлежит сомнению, что В. Эфроимсон не потерял даром того времени, которое провел вне стен университета. За год он сформировался как активный научный работник. Было бы очень желательно предоставить ему возможность закончить университет и приобрести все связанные с окончанием права.

За 1929/30 гг. на физмате был, кажется, только один студент, заканчивавший четвертый курс по генетической специальности. Между тем спрос на таких специалистов в настоящее время в связи с реконструкцией животноводства очень велик и было бы нерационально с точки зрения советского строительства растрчивать хорошо подготовленные кадры»¹⁰.

Однако университет Владимир Павлович так и не закончил. Но он продолжал работать. Он вышел тогда на решение никем даже не поставленной проблемы: измерение частоты мутирования генов у человека. Она оказалась разрешенной на основе принципа равновесия мутационного процесса и отбора. В.П. Эфроимсон дважды докладывал эту работу на семинарах у Н.К. Кольцова.

«К счастью, – писал впоследствии В.П. Эфроимсон, – эти два доклада сохранились в памяти популяционистов-генетиков и каждый раз поминается в моих некрологах с ссылкой на то, что оригинальным первооткрывателем считается J.V.S. Holdene, 1935 г., а в действительности первым сделал Эфроимсон в 1932 г.»¹¹.

Ему тогда было 24 года, он работал по 14–16 часов в день, засыпая поблизости от рабочего места.

В 1932 г. вернувшийся из США Соломон Григорьевич Левит приглашает В.П. Эфроимсона во вновь образованный Медико-биологический институт. Левит рассказывал В.П. Эфроимсону об одном эпизоде, произошедшем в лаборатории Мёллера: «Мёллер получил от Эфроимсона письмо с результатами одного радиационно-генетического эксперимента и спросил у С.Г., что

это за Эфроимсон, тот ему ответил, что да, такой дрозофилятник есть, и Мёллер, выйдя в лабораторию, сказал: "Young man, by the name Efroimson, has made a discovery". В.П. Эфроимсон вспоминает: «Левит предложил мне оставить зоогеетику, дрозофилятину и идти в его институт. Его уговоры я оборвал сразу, выхватив из кармана рукопись о частоте мутаций у человека. Прямо как в сказке! Он был обрадован и очень. Впоследствии он обмолвился обо мне: «Дельный малый»¹².

Выхваченная из кармана рукопись и была той статьей «О скорости мутационного процесса у человека», которая так и осталась неопубликованной ни в 1932 г., ни позже.

29 декабря 1932 г. В.П. Эфроимсон был арестован и привезен в свой родной дом на Лубянку, а Холдейн за работу 1935 г. получил впоследствии Нобелевскую премию.

«Дело № 1000/109» об антисоветской террористической организации хранится в центральном архиве ФСБ. По нему было арестовано и осуждено 35 человек: Несколько философов–любителей, организовавших кружок по изучению философии (Владимир Павлович дважды посещал этот кружок); несколько человек, которые занимались с подростками в рамках умирающего движения скаутов, и пятеро биологов – бывших студентов МГУ. Большинство этих людей не были знакомы и не знали о существовании друг друга... Они просто называли на допросах своих знакомых, а те – своих... По ходу расследования этого дела (агентурное название «Мистики») были соединены три совершенно разных дела. Из биологов, кроме Эфроимсона, были арестованы Платон Борисович Гофман, Елизавета Андреевна Кадошникова, Александр Сергеевич Бобров и Лев Вячеславович Ферри, член Четвериковского «СООРа», один из «аферистов» («аферистами» в шутку называли четверку закадычных друзей: Б.Н. Сидорова, Н.И. Шапиро, Л.В. Ферри, В.П. Эфроимсона) как члены молодежной повстанческой организации.

Основным доказательством террористических планов стал пистолет, принадлежавший А.С. Боброву... О Боброве В.П. Эфроимсон вспоминал: «На биофаке, точнее, на Большом практикуме, имелся один необычный фрукт А.С. Бобров, несомненно психопатичный, не-

¹⁰ Автограф Н.К. Кольцова. 2 июня 1930 г. Адресовано руководству университета. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

¹¹ Письмо Татьяне Львовне Ферри, 3 ноября 1988 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

¹² Там же.

вротичный, истеричный, необычайно широко образованный, великий знаток русской поэзии, которому я в значительной мере был обязан полужнанием ее... Он вздумал благоволить ко мне, 25-летний к 19-летнему сопляку. Это мне очень даже импонировало. Он был энтомологом, генетику ненавидел и не знал. Это был мешок с тщеславием, но очень уязвленным: его однокурсники, матерые кольцовцы, глядели на него с некоторой степенью пренебрежения... Бобров то ли очумел от страха, то ли ему подсунили готовую версию, написал показания в духе: он-де организовывал террористические группы, но вот беда – все время ГПУ арестовывало по другим делам его сподвижников. Он проникся антисоветскими идеями, мол, исходя из евристических теорий Кольцова и генетических теорий (конец 1932, начало 1933 г.)»¹³.

Допрашиваемый В.П. Эфроимсон отвечает на вопрос следователя 19 февраля 1933 г.:

«Каким образом я, В.П. Эфроимсон, учившийся в советском ВУЗе, работавший в советских научных институтах, настроился против диктатуры пролетариата и одно время доходил до мысли о борьбе с ней.

При приеме в ВУЗы я увидел, что за их бортом остается масса молодежи, желавшей учиться и работать только потому, что их социальное происхождение неудовлетворительно. Это загибание творческих возможностей губило значительную часть молодежи, омещанивало ее или озлобляло. Я считал это крайне несправедливым, исходя из укоренившихся во мне общегуманистических принципов о равенстве людей, о том, что всем людям должны быть предоставлены максимальные возможности развития. Я считал, что классовый принцип приема столь же вреден, как и классовые, сословные предрассудки в буржуазном обществе.

Я увидел зажимание очень крупных ученых за высказывания или поступки, на мой взгляд, совершенно маловажные по сравнению с их научными заслугами.

Отсутствие в СССР прессы, могущей критиковать поступки правительства, создало во мне, после того, как я прочитал ряд книг, разоблачавших обманную роль буржуазной печати, недоверие и к существующей у нас. Я считал, что

советская власть боится критики. Убедившись в одностороннем освещении некоторых фактов в советской прессе, я считал, что смогу создать свое политическое кредо либо при возможности видеть вещи с обеих сторон, т.е. в освещении советской и контрреволюционной прессы, либо же разбираясь во всех доступных моему непосредственному наблюдению политических фактах совершенно самостоятельно. Факт доверия, которым пользовалась советская власть, был для меня сам по себе неубедителен, так как история показала, что доверием в течение многих веков пользовались и самые нелепые, лживые институты, например церковь.

Эти соображения побудили меня до поры до времени отказаться от построения своего окончательного политического мировоззрения. Каждый аргумент, который жизнь или чтение приводили в пользу существующего строя, оборачивался мыслью, что аргументы противоположного характера до меня не доходят. Я знал, что на стороне контрреволюции были субъективно честные люди с огромными знаниями. Почему? Я видел, что часто в истории наибольшую жестокость, наибольший зажим применяли правительства, совершенно недостойные. Я считал, что торжество социализма, уничтожение классов, все, что ставила своей конечной целью компартия, было столь привлекательным для огромного большинства интеллигенции, что между ними должно было бы иметься полное взаимное доверие. Я думал, что интеллигенция – наиболее образованная, творческая, исторически доказавшая свою бескорыстность часть общества – должна была бы пользоваться полным доверием советской власти. В этих смутных соображениях, переплетавшихся и боровшихся с представлением о необходимости признания правильности политики компартии, очень сильно сидевшим во мне, я опирался на гуманитарные, идеалистические, индивидуалистические книги Ренана, Р. Роллана, Уэллса и др. Понимал, с одной стороны, что абстрактные принципы справедливости недействительны, а с другой стороны, считал нетерпимость основным несчастьем истории. В этот период у меня имелась и такая концепция: точные науки и естествознание, насчитывающие очень короткий срок действительного развития, должны в самом скором времени резко изменить и улучшить судьбы человечества. Наукой занято

¹³ Там же.

очень мало людей, и наука в жизни научного работника должна быть самым важным, все отвлекающие моменты, вроде общественной работы, являются нежелательными. Я ушел в генетику, в самообразование. Боровшиеся во мне идеалистические и коммунистические принципы приводили к постоянным внутренним шатаниям от желания непосредственно примкнуть к компартии и всеми силами помогать ей до, отчасти под влиянием ареста и дела отца, которое я тогда считал несправедливым, прямо враждебного отношения к ней. Но в общем общественно-политические вопросы почти совершенно вытеснились прямой учебой. Свой «политхаос» я не приводил в порядок, каждый раз откладывая то до сдачи серии зачетов, то до окончания научной работы и т. п. Я иногда говорил на эти темы с Бобровым, частично соглашаясь с ним, но в общем протестуя против его манеры сгущать краски и видеть все в черном свете (о том, что он является последовательным фашистом, я узнал лишь из текста его допроса, мне казалось, что у него такой же сумбур, как и у меня).

В университетский период у меня мелькали мысли и такого порядка: интеллигенция как наиболее образованная, подготовленная в значительной мере к творческой работе группа могла бы приобрести ведущую роль в стране. Между тем в СССР и на Западе ей принадлежало скорее подчиненное положение. Я ощущал факты проявления недоверия к интеллигенции как нечто абсолютно ненужное и неоправданное. Мне казалось, что та оппозиция, которую часть профессоров проявляла тогда по отношению к советской власти, была несущественной. Мне казалось, что университетские организации слишком переоценивали значение общественной работы в ущерб научной. Мне казалось, что при более либеральном отношении к интеллигенции она неразрывно примкнула бы к советской власти, а курс на расслоение интеллигенции, на резкое противопоставление ученых-общественников – чистым ученым отталкивал последних. Все эти соображения я не мог проверить сколько-нибудь серьезно¹⁴.

Но следователю не интересны подробности становления личности подследственного. Он

хочет услышать конкретные имена – кто виноват в том, что Эфроимсон стал врагом советской власти...

«Протокол допроса Эфроимсона от 28 января 1933 г.:

Вопрос: Неоднократно в протоколах вы отмечали, что в вас сильно укоренились «общегуманистические принципы», исходя из которых вы считали необходимым изменить режим диктатуры пролетариата. Живя всю свою сознательную жизнь в стране диктатуры пролетариата, получив образование исключительно в школьно-вузовской системе СССР, где в бесчисленных видах (преподавание, учебники, книги, общественная работа, лозунги, пресса, театры, кино и т. п.) преподносятся сознанию классовые принципы, а не общегуманистические понятия, которыми обычно оперируют идеологи из буржуазно-либерального лагеря... Объясните, как это получилось, что несмотря на окружающую вас систему указанного воспитания, эти принципы из левобуржуазного либерального лагеря взяли верх над классовыми?

Ответ: Ваш вопрос показывает, что вы неверно истолковываете мои предыдущие показания. Общегуманистические взгляды были мною почерпнуты из многочисленных книг, малую часть которых я вам назвал, и могу присоединить «В тупике» Вересаева, Шиллера, Гете, Лессинга и много других. Эти взгляды длительно сосуществовали со взглядами более реальными, вытекавшими из всей окружающей обстановки и доказывавшими мне в основном правильность политики советской власти, условность общегуманистических взглядов. Но процесс вытеснения общегуманистических взглядов продолжался чрезвычайно долго.

Вопрос: Для того, чтобы вопреки выше охарактеризованному в предыдущем вопросе советским условиям укоренились принципы из либерально-буржуазного лагеря, смешно объяснять только влиянием энного количества прочитанной беллетристики. Поэтому потрудитесь честно и мужественно без замазывания ответить, какие настоящие действительные силы, помимо «сил» беллетристики помогали формировать ваше буржуазно-либеральное представление о вещах¹⁵.

¹⁴ Дело №1000/109 ОГПУ. ЦА ФСБ (МГБ), ОСФ, № Р-36060, т. 2, л.д. 91.

¹⁵ Там же, т.1., л.д.289.

Ответа нет – лист не имеет продолжения. Эфроимсон не назвал требуемые имена.

Нет нужного ответа и в протокле единственного допроса Л.В. Ферри: «Показания по существу дела: В Московский государственный университет я поступил в 1925–1926 учебном году. Под влиянием обиды, за отвод меня от участия в Предметной комиссии отделения, в 1927 г. я перестал вести общественную работу. В феврале 1926 г. я вступил в генетический коллоквиум Четверикова «СООР», куда принимали голосованием и только лиц, лично знакомых и бывающих друг у друга. Моими друзьями могут быть названы Сидоров и Дубинин, знакомым же – Фризен, работники Института экспериментальной биологии»¹⁶.

Но рядом лежат другие протоколы:

«Встав на путь совершенно чистосердечных показаний, я в настоящее время считаю нужным признать, что моя сознательная жизнь во время моего пребывания в университете и после на научной работе была подчинена задачам борьбы с советской властью.

Формирование моих политических убеждений в решающей степени определила антисоветская атмосфера, царившая на Биологическом отделении Физмата 1 МГУ и мое социальное происхождение...

Руководящая профессура в лице профессоров Н.К. Кольцова, С.С. Четверикова, Кожевникова, Крашенинникова и др., будучи реакционно настроенной, давала молодежи и соответствующее реакционное воспитание. Характеризуя как истинного научного работника сторонников чистой науки и отгораживая нас от всякой практической деятельности, нам прививали взгляды буржуазной науки, отвергая и компрометируя марксизм. Проф. Кольцов, базируясь на своей евгенической теории, прямо и косвенно (через своих сторонников) внушал нам мысль, что только интеллигенция, и при этом аристократическая и буржуазная, способна к управлению государством, что пролетариат и крестьянство к мыслительной творческой работе биологически не приспособлены. Еще более определенную контрреволюционную работу по обработке студентов вел проф. Четвериков. Реакционные, антисоветские идеи преподносились студентам

в очень завуалированной форме, под видом научных положений. Надо сказать, что биология как наука в то время была целиком и полностью представлена реакционной профессурой, и это позволяло им под маркой «теории биологии» протаскивать свои реакционно-политические взгляды.

Вокруг реакционных профессоров, в особенности вокруг проф. Н.К. Кольцова, группировался «цвет» интеллигентского студенчества, в большинстве выходцев из буржуазных кругов, обиженных советской властью, которых готовил для науки, и очень талантливо, проф. Кольцов.

В политическом отношении все они глубоко ненавидели советскую власть и этим бравировали так же, как бравировали отказом вести какую бы то ни было общественную работу. Образ жизни у этого студенчества напоминал жизнь студенчества в дореволюционные годы и носил богемный характер. Организаторами и вдохновителями антисоветских настроений на кольцовском практикуме были студенты Бобров, Эфроимсон, Ферри, Сидоров, Дубинин и др.

Подобного рода антисоветская обстановка создавала не только антисоветские настроения, но и в последующем привела к явно фашистским и террористическим настроениям (группа Боброва)»¹⁷.

15 мая 1933 г. приговором Особого совещания при Коллегии ОГПУ В.П. Эфроимсон приговорен к 3 годам исправительно-трудового лагеря, Л.В. Ферри – выслан в Западную Сибирь сроком на 3 года. Бобров был осужден на 10 лет исправительно-трудовых лагерей и погиб в заключении. Двое других биологов получили условные сроки и вернулись к научной работе...

Три года лагеря. Горная Шория. Алтай. Прокладка Чуйского тракта. Неимоверные по тяжести условия. Изнуряющая работа. Убивающий голод. Это был, наверное, единственный период в его жизни, когда он перестал думать о генетике. «Уверяю вас – двух месяцев холода, недоедания, копки глины и отвозки ее в тачках вполне достаточно, чтобы превратить крылатого специалиста, знавшего (как-то проинвентаризировавшегося) 4000 страниц стихов на немецком, русском, английском, – в животное, думающее только

¹⁶ Там же, т.1, л.д.194.

¹⁷ Там же, т.1, л.д.210.

о жратве», – писал В.П. Эфроимсон в 1988 г., вспоминая о лагере на Алтае¹⁸.

Из лагеря Владимир Павлович освобожден 26 декабря 1935 г. И уже через два месяца он в Ташкенте, в Среднеазиатском институте шелководства, где до него работали Н.К. Беляев и Б.Л. Астауров, блестяще организовавшие работу по селекции шелкопряда. Был даже переводчик с японского языка. За время работы в Ташкенте Эфроимсон написал 5 статей (опубликована только одна) и солидную монографию по генетике тутового шелкопряда (совместно с Н.А. Косминским, о котором речь впереди).

О том, как В.П. Эфроимсон работал, ходили легенды. По 16–18 часов в сутки, не отрываясь, без выходных, без отпусков, иногда даже ночевал в лаборатории. И сделал открытие – нашел явление сцепленных генов: при отборе на один какой-либо полезный в смысле выведения породы, признак, тот «тащил» за собой ряд других неожиданных признаков, часто сводивших на нет все усилия селекционеров.

Однако в сентябре 1937 г. его увольняют как «врага народа», заводят уголовное дело. В.П. Эфроимсон в отчаянии. Отец пишет письмо в «Правду». Дело закрыто за отсутствием состава преступления и к Эфроимсону «претензий нет»¹⁹. В.П. Эфроимсона восстанавливают в институте. Однако в сентябре 1938 г. он все равно вынужден уехать из Ташкента. Его работа была признана недостаточно результативной. Эфроимсона уволили за невозможностью использования... Экспериментальные линии шелкопряда уничтожили... Причина травли была, конечно, не в малой результативности ученого – скорее, наоборот. Директор института Деверня не мог держать в своем коллективе убежденного «морганиста». Наступила эра лысенковщины.

После нескольких месяцев безработицы в январе 1939 г. Эфроимсону удалось устроиться на шелководческую станцию под Харьковом в Мерефе.

Однако с него, несмотря на многочисленные обращения в прокуратуру, не снимали судимость, а значит он не имел права жить в «столичных» городах – ни в Москве, ни в

Харькове... А значит он был оторван от коллег в университетах, от библиотек.

«В Приемную газеты «Правда», тов. Боровой

25 октября 1937 г., в то время, когда я находился в клинике Ташкентского мединститута, куда, вскрыв себе вену, я был доставлен значительно обескровленным и где меня спасли срочным переливанием крови, мой отец обратился в редакцию «Правды» с просьбой защитить меня от беспримерной травли и гнусных издевательств, которым я подвергался со стороны ряда руководящих работников Ташкентского института шелководства, спекулировавших на моей прошлой судимости... и рассчитывавших отыграться на моей принадлежности к школе биологов-морганистов.

В результате расследования, предпринятого по инициативе «Правды», окончательно выяснилась явная вздорность «обвинений», клеветнически сострепанных преследовавшими меня людьми. Я был восстановлен на работе и в правах члена профсоюза. Однако мои мытарства не прекращаются. Вскоре после восстановления я снова был отстранен от работы (якобы «за невозможностью использования»), а по существу – из мести за мои жалобы). Опять полгода я ходил без дела.

Автор свыше 20 научных работ, в том числе капитального (650 страниц) труда по шелководству, одобренного к печати 20 декабря 1938 г. АН СССР и лично ее президентом т. В.Л. Комаровым, – я из последних двух лет 14 месяцев скитаюсь без работы и без средств.

В частности, с декабря 1938 г. я работал в качестве старшего научного сотрудника на Всеукраинской шелкостанции в г. Мерефе (режимной зоне Харькова). В апреле 1939 г. милиция отказала мне в дальнейшей прописке. Благодаря вмешательству Прокуратуры Союза ССР я прожил там все лето; жил в обстановке, исключающей возможность нормальной работы (чуть ли не каждые 2–3 шестидневки приходилось по 2–3 дня тратить в Харькове на хлопоты о продлении прописки). Наконец, 8 ноября сего года по требованию милиции я вынужден был в 24 часа покинуть шелкостанцию, оборвав на середине научные работы, которые я вел с большим напряжением сил.

Горячо прошу вас положить конец моим бедствиям:

¹⁸ Письмо Татьяне Львовне Ферри, 2 ноября 1988 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

¹⁹ Дело №1000/109 ОГПУ. ЦА ФСБ (МГБ), ОСФ, №Р-36060, т. 2, л. д. 359.

Испросить разрешение начальника Главного управления рабоче-крестьянской милиции на проживание мое в зоне Харькова, что даст мне возможность отдаться работе на шелкостанции и в научных лабораториях Харькова (для подготовки к защите диссертации на ученую степень); помочь ускоренному рассмотрению моего ходатайства о снятии судимости, которое было направлено 23 июля сего года...

13 октября 1939 года»²⁰.

Судимость не сняли, разрешения на проживание в «столичных городах» не дали. Живет в Полтаве, преподает немецкий язык в г. Купянске, в средней школе.

А в Москву из Мерефы еще в 1940 г. идут сообщения секретных осведомителей...

«Совершенно Секретно

Начальнику секретариата Особого Совещания при НКВД СССР

г. Москва

На № 29|1771|3

Прилагаем на Ваш запрос копию донесения осведомителя «Петрова» в отношении интересующего Вас Эфроимсона. Других данных добыть не представляется возможным».²¹

Донесение осведомителя осталось в деле:

«3 июня 1940 г.

Поступил на шелководную станцию в ноябре месяце 1938 г. по официальной рекомендации Главшелка НКЗ СССР Эфроимсон В.П.

До наступления сезона часто брал за свой счет отпуск и ездил в Москву, якобы редактировать какие-то научные труды. По другим версиям (сотрудн. Казаровой) он выезжал по поводу личного дела, которым интересовался тов. Вышинский и которое расследовалось при ВАСХНИЛе (знает об этом профессор Косьминский – член шелководческой комиссии Академии).

Весной при составлении тематического плана Эфроимсон предложил работу по андрогенезу и гинегенезу /так в оригинале. – Е.К./ тутового шелкопряда, против которой специалисты станции – Казарова, Дуда – сильно возражали. По настоянию Совета тема была снята и Эфроимсон предложил другую работу по изучению задержки развития грены тутового шелкопряда.

Данная работа была начата с опозданием и проводилась фактически в условиях лета.

В начале сентября, когда Эфроимсону было категорически отказано в прописке, директор станции Диброва освободила его от этой должности. Комиссия, выделенная для приема работы от Эфроимсона, обнаружила ряд методических недочетов в опытах (отсутствие тождественности экономических условий для различных партий гусениц, неряшливый учет урожая коконов, отсутствие исходных записей и проч.). Спустя несколько дней, случайно, директором Дибровой была обнаружена огромная партия грены, заготовленная Эфроимсоном в течение сезона, неизвестно какого происхождения, неизвестно для какой цели.

Профессор Косьминский при обследовании станции 1–6 марта т. г. предложил сжечь грену. Директор распорядился сохранить. Весной т. г. Эфроимсон приезжал на станцию, попросил сбечь ее, но она, оставленная без использования, наверное, ожила и мураши должны погибнуть.

Следует отметить, что Эфроимсон, работая на станции, оказывал влияние на молодого специалиста Смирнову В.Д., которая работала по селекции тутового шелкопряда.

Как ученик Кольцова, он открыто отстаивал свои воззрения на селекционную работу с позиций формальной генетики (гены – наследственная основа, неизменяемость генов и пр.), часто полемизировал с консультантом Дудой, всем говорил, что собирается выступить в печати против академика Лысенко.

Косьминский (профессор) – крупный работник по селекции тутового шелкопряда, ранее близко стоявший к Украинской станции, отказался участвовать в работе станции при Эфроимсоне.

Из разговоров с бывшим директором станции Ареневым, сотр. Казаровой, Шумкиной – Эфроимсон не закончил Московского университета, так как был арестован и сослан. Аренев говорил, что Эфроимсон участвовал в кружке «Вольной философии», который был раскрыт как контрреволюционный. После отбытия срока ссылки Эфроимсон работал в Среднеазиатском институте шелководства, где тоже по его работе имели место крупные недоразумения вплоть до сжигания по распоряжению дирекции

²⁰ Там же, т.2, л.д.342.

²¹ Там же, т.2, л.д.336.

подопытного материала (грены). По словам Казаровой, Эфроимсон покушался после этого на самоубийство.

По впечатлению многих, Эфроимсон не совсем здоровый человек. Временами можно было обнаружить его чрезмерную нервозность, странности в поведении: хождение по несколько часов взад и вперед по комнате, с палкой, запойное непрерывное чтение (даже во время еды) и проч.

В настоящее время Эфроимсон живет в Полтаве. Временами ездит в Харьков. По словам сотрудника станции Казаровой, нигде не работает. Мне лично при встрече осенью прошлого года говорил, что зарабатывает переводами (знает иностранные языки)²².

Реабилитация по делу № 1000/109 придет лишь 30 мая 1989 г., но об этом В.П. Эфроимсон так и не узнает – решение о реабилитации, которое принято Верховным судом СССР на основании представления отдела по надзору за следствием в органах государственной безопасности Прокуратуры СССР, осталось лежать в архиве ФСБ...

Профессор Н.А. Косминский, оказавшийся на Пятигорской шелководческой станции, уедет оттуда вместе с отступающими оккупационными войсками и, как писал В.П. Эфроимсон (вероятно, откуда-то узнал?), умрет в Италии²³...

А Владимир Павлович в 1940 г. действительно ездит в Харьков – в библиотеку, в университет и к жене, Марии Григорьевне Цубиной, с которой знакомы были со времен студенчества, на которой женился в 1937 г., когда казалось, что жизнь налаживается. В том же 1940 г. В.П. Эфроимсон получил разрешение на сдачу кандидатского минимума, сдал в печать книгу по генетике тутового шелкопряда. Представил к защите кандидатскую диссертацию «Генетико-селекционные исследования над тутовым шелкопрядом».

Оппонентом на защите были Борис Львович Астауров. В отзыве, написанном 22 мая 1941 г., он писал:

«Работа В.П. Эфроимсона представляет собой содержательную и интересную сводку



М.Г. Цубина.

экспериментальных и теоретических исследований, связанных с жизненными вопросами теории и методики селекции тутового шелкопряда. В целом ряде разделов работы она выходит, однако, по своему значению за рамки частной генетики и селекции тутового шелкопряда и представляет несомненный интерес для общей теории искусственного отбора.

Актуальность проблем, обсуждаемых в работе диссертанта, стоит вне каких бы то ни было сомнений.

Две первых главы... посвящены анализу текущего в популяциях тутового шелкопряда мутационного процесса, его количественной и качественной характеристике и обсуждению значения открытых фактов для понимания механизма таких существенных явлений, как инбредная депрессия и гетерозис при различных системах скрещивания и отбора. Эти явления анализируются автором на материале наследственных изменений, обуславливающих гибель зародыша, – эмбриональных леталей, что представляет ряд методических удобств и вносит большую объективность в оценку данных опытов. Следует подчеркнуть, что в этой области исследования автор полностью оригинален: ни в советской, ни в зарубежной литературе по тутовому шелкопряду мы не находим даже отдаленных аналогов этих работ, да и на других объектах, даже таких изученных,

²² Там же.

²³ Письмо Т.Л. Ферри. 3 ноября 1988 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

как дрозофила, эти важнейшие вопросы очень мало разработаны. Материал и следствия, которые выводит из наблюдаемых фактов автор, интересны, убедительны и имеют большое значение для изживания слепого эмпиризма в ориентации селекционных исследований.

Два следующих раздела «Опыты получения абсолютно гомозиготных особей у тутового шелкопряда методом мероспермирования» и «Опыты получения мерогонии у тутового шелкопряда» посвящены экспериментам, имеющим между собой по задачам и методу много общего. Возможность экспериментального получения мероспермии (или гиногенеза) и мерогонии (или андрогенеза), показанная в самое последнее время на тутовом шелкопряде, представляет большое теоретическое значение и открывает интереснейшие перспективы практического использования этих явлений в целях селекции и произвольной регуляции пола... Методы получения гиногенеза и андрогенеза у тутового шелкопряда находятся сейчас в стадии самой первоначальной разработки, и каждый новый факт и хотя бы малый успех представляют чрезвычайный интерес. В этом аспекте представляют очень большой интерес и опыты диссертанта, имеющие характер широкой и успешной рекогносцировки. Автором показана возможность получения гомозиготного гиногенеза (мероспермии), получено много гиногенетических и андрогенетических особей, нащупаны условия, благоприятствующие успеху опытов, получено увеличение процента выхода андрогенетических и гиногенетических особей по сравнению с тем, что достигнуто в работах других исследователей. Всего этого более чем достаточно для высокой оценки этих разделов работы.

Пятая часть работы «Наследование вольтинизма и проблема селекции бивольтинных пород» представляет собой интересный анализ литературных данных и полученных рядом советских исследователей по этому вопросу материалов... Подбор материалов и угол зрения, под которым они разобраны, оригинальны и представляют большую заслугу автора... Интерпретация фактических данных, на мой взгляд, в существенных чертах очень убедительна и имеет большое значение для сознательного овладения сложными явлениями, сопровождающими селекцию бивольтинных пород.

В шестой части работы, названной «Факториальный метод линии-испытания», описывается и аргументируется предложенный автором простой и объективный метод сравнительного испытания гибридов в строго маркированных сигнальными наследственными признаками гусениц. Демонстрируется на примерах применение метода. Не подлежит сомнению, что в ряде случаев предлагаемый метод может принести большую пользу... Способ экономит трудозатраты, уже нашел себе и несомненно будет находить и в дальнейшем практическое применение в генетико-селекционной работе.

...Диссертация захватывает широкий круг весьма важных проблем, содержит много нового и оригинального. Диссертация написана прекрасным, простым, достаточно лаконичным и выразительным языком.

Работа снабжена большим (128 названий) списком литературы. Следует отметить, что автор вообще является бесспорно лучшим в Союзе знатоком селекционно-генетической литературы по тутовому шелкопряду.

В.П. Эфроимсон является вполне зрелым исследователем, зарекомендовавшим себя рядом известных, цитирующихся в литературе печатных работ. Некоторые его работы могли бы доставить ему кандидатскую степень и раньше. Он является автором большой книги-сводки по основам генетики и селекции тутового шелкопряда, которая сейчас, по моим сведениям, принята к изданию издательством Академии наук. Рецензируемая работа также является более чем достаточным основанием для того, чтобы присудить ее автору степень кандидата биологических наук»²⁴.

Защита прошла в Харьковском университете в среду, 18 июня 1941 г.

Потом была война.

В.П. Эфроимсон пишет: «Собрав все справки о кандидатстве ... на третий или четвертый день после 22 июня 1941 г., я пошел в военкомат, протянул свидетельство о степени – это некое свидетельство об общей квалификации... Но дело, сказал я, не в этом, а в том, что я владею немецким языком, как русским, знаю хорошо немецкую литературу, историю, и главное – расизм... «Архив расовой биологии» был у

²⁴ Дело № 2568, ЦА ФСБ, № Р-10561, л.д. 170.



1943 г.

меня настольным журналом и, следовательно, я могу пригодиться и в разведотделе, и для агитации. Военком просиял и сказал, что у них как раз экстренное требование именно на такого человека, и уже приготовился меня оформлять. Я его приостановил. «Чтобы вас не подвести, хочу предупредить: у меня была статья 58-10, три года. То, что дело абсолютно дутое, вы проверить не сможете, да и не стоит. У меня на лице ясно написано – я еврей, следовательно, нацизм ненавижу. За прошлое теперь не время считаться, фамилия у меня тоже еврейская, так что я – абсолютно надежен». Мусьё сказал: «Хорошо, я только позвоню в часть, свободно ли еще место». Он вышел за дверь и, не давая себе труда задержаться хоть бы для видимости три минутки, вернулся и сказал: «Место, оказывается, уже занято, наведайтесь недели через две, может быть, поступит другая заявка»²⁵.

Оргвывод: с моей анкетой ни в разведке, ни в VII отделе (агитация среди войск противника)

не место. Я умылся, и этот визит определил мое военное будущее...

А в агитации я мог бы принести совершенно неопределимую пользу, точно зная, на что надо нажимать прицельно, точно и гарантированно успешно»²⁶.

В 1941 г. Эфроимсон попал в группу биологов Харьковского университета, спешно переучиваемых на врачей-лаборантов. Университет эвакуировался. Он попал в Тамбов, оттуда всю «молодежь» мобилизовали и пешком довели до станции узловая Вольск (восточнее Саратова), потом в Саратов. Там ему предложили демобилизоваться.

«... но мне омерзело бесплодное шатание, я отказался от демобилизации..., в конце ноября 1941 г. – фронт, на должности начальника отделения химзащиты.

Меня быстро, после моего заявления о знании немецкого, забрали в Штадив на должность помощника начальника отдела разведки.

²⁵ Там же.

²⁶ Там же.

Начальник отдела оказался одним из умнейших, храбрейших, порядочных людей, физик, ученик Иоффе – Борис Трофимов, который меня очень быстро обстрелял, т. е. научил при минналете молниеносно-автоматически падать, именно куда нужно. Но у Бориса Трофимова, как знала вся дивизия, была 58 статья... А так как в разведке 80–90 % неудач с потерями, то нам в паре – прямая дорога в СМЕРШ. Не объясняя Трофимову в чем дело, я договорился с ним, что уйду обратно в медсанбат, но меня будут вызывать в переднюю траншею встречать каждое возвращение разведки. Так что я каждую неделю–декаду бывал под артналетами... Мне только один раз (и то впустую) довелось своеволькой ходить в разведку, но в первом же немецком отступлении я имел честь в числе первых орденосцев дивизии получить Красную Звезду»²⁷.

Он прошел со своей частью всю войну. И вот уже Польша, 1944 г.:

«В каком-то польском городке я увидел колонну танков, чуть приостановившихся. Я подбежал к штурмовому оружию, попросил взять к себе. На третий день пробежал с передовой пехотой по дороге к городку Цюлихау. Переночевал в немецком доме на тюфяках, ночью меня разбудила хозяйка: «Город горит!». Я собрал несколько десятков поляков и немцев, начал ведрами тушить или локализовывать пожары, отругиваясь матом от проходивших советских, которые мне орали: «Чего немецкое добро отстаиваешь!». В промежутке между матом я вставлял: «Это уже не немецкое, а наше». Оно стало польским, но был такой период в моей жизни, когда я увидел, что единственное доброе дело, сделанное за всю жизнь, было спасение городка Цюлихау, который иначе выгорел бы наполовину, треть, четверть.

Вот, бегая с ведрами и своей командой, я увидел краем глаза странную процессию 6–7–8 седых женщин с клюками, выносивших из города на горбах молоденьких девочек... Вскоре я отправился на Одер, в местечко Одерек. Там какая-то местная жительница, услышав, как я говорю по-немецки, попросила меня помочь двум женщинам в ее домике. У обеих – 5-летней дочери и 30-летней матери, стенографистки из

Берлина, оказались порезы выше кисти рук, подзасохшие и безопасные, но я узнал их причину. Мать, после энного числа визитеров, решила покончить и с собой, и с дочерью. Тут-то до меня дошел ужас, двойной: очевидно, цюлихазские бабушки уносили внука от «визитеров», а я этого не заметил и не понял, что люди, не знающие язык, могут тоже не замечать и не понимать. Надо немедленно кончать с этим.

Мне было абсолютно понятно: немцы против нас будут драться до последнего, союзников будут встречать как освободителей и т. д. и т. п.

В некой тамиздатовской книге написано, что я спасал честь немецких женщин. Но не дописано, что я спасал и честь советской армии.

Через пару дней подтянулся и наш санэпидотряд с автолабораториями и опергруппа Штаба армии. Мои коллеги, узнав о моем донесении, бросились доказывать мне, что это – трибунал. Но я свято верил в святость бумажки (никто не сможет бросить или отговориться, что не знал) и отдал ее армейскому прокурору для проверки и передачи нашему члену Военсовета армии, очень неглупому человеку, в сообразительность которого верил...

Конечно, риск был большой, тем более что легко могла всплыть моя биография. Прошли несколько дней ожидания трибунала, но меня вызвал начсанарм с помощником и минут сорок ругали на чем свет стоит. Я стоял по стойке смирно, с очень сложным чувством: раз ругают, значит, под трибунал не отправят (у меня была хорошая репутация, заработанная на передних траншеях), а долг выполнен.

С другой стороны, отчаяние: раз умный член военного совета армии не понял, кто ж поймет. Ну, обошлось ликвидацией наградного листа и репутацией главного идиота. И в этом звании я ходил месяца полтора, как вдруг – статья в Правде «Товарищ Эренбург упрощал», и я внезапно из идиота превратился в не-идиота.

Впоследствии оказалось, что когда Каннибаллессимусу донесли об эксцессах, он дал реплику «пусть ребята погуляют», но затем последовал приказ Гитлера со ссылкой на эксцессы – стоять до последнего, и у нас эксцессы почти отрубались – но слишком, слишком поздно...

Я-то вообще очень робкий, трусливый и забитый человек, но только до тех пор, пока

²⁷ Там же.

не хватает за шиворот категорический императив»²⁸.

Но кончилась война. И Эфроимсон вернулся к генетике. Спешно дорабатывал докторскую диссертацию.

Профессор И.Е. Лукин, работавший в то время в Харьковском университете, писал: «После демобилизации В.П. Эфроимсон работал в Харьковском университете и в течение 1946–1948 гг. я был свидетелем его научной деятельности. Должен сказать, что В.П. Эфроимсон является одним из наиболее энергичных и самоотверженных научных работников, каких мне приходилось видеть в своей жизни. Он работал буквально сутками, забывая об отдыхе, личных нуждах, удобствах и т. д. Всю свою неисчерпаемую энергию он посвятил изучению чрезвычайно важного в практическом отношении объекта – шелковичного червя. В течение короткого времени он проделал в этой области колоссальную работу и уже в 1947 г. представил к защите на степень доктора биологических наук огромный труд. Защита диссертации на заседании Ученого совета Харьковского университета прошла весьма успешно, и совет единогласно просил ВАК утвердить соискателя в ученой степени доктора биологических наук.

После защиты он еще более энергично продолжал свою работу по изысканию методов дальнейшего улучшения шелководства. Он привлек к этой работе ряд студентов, а также уже окончивших ВУЗы и всячески содействовал становлению их как самостоятельных научных работников»²⁹.

О докторской диссертации В.П. Эфроимсона «Проблемы генетики, селекции и гибридизации тутового шелкопряда» сохранился отзыв Б.Л. Астаурова:

«Капитальный труд В.П. Эфроимсона представляет очень большой интерес. Во-первых, он принадлежит перу одного из наших виднейших генетиков-теоретиков, совмещающего широкую эрудицию в области общей биологии и генетики с глубоким знанием частной генетики тутового шелкопряда – объекта, с которым тесно связана исследовательская деятельность диссертанта. Во-вторых, работа посвящена замечательному

объекту, по разработанности своей генетики уступающему лишь дрозофиле, а в некоторых отношениях даже превосходящему ее.

Сводка и всеобъемлющее критическое рассмотрение данных по генетике, селекции и гибридизации подобного объекта, – а это является стержнем диссертации, – имеет тем большее значение и актуальность, что по злой иронии судьбы материалы по генетике тутового шелкопряда освещены в общебиологической литературе в обратной пропорции с их обилием и значимостью и, можно сказать, остаются достоянием буквально одиночек специалистов-генетиков, работающих в области научно-практического шелководства...

Сводка, построенная на столь полно собранной и трудно доступной литературе, – а литература эта не только дана в списке, но достаточно полно, хотя и в меру необходимости, изложена в тексте, – является поистине уникальной. Напрасно стали бы мы искать что-нибудь идущее в параллель как в нашей отечественной, так и в зарубежной литературе по генетике тутового шелкопряда.

Я назвал диссертацию В.П. Эфроимсона сводкой, ибо весьма полный критический обзор селекции и генетики тутового шелкопряда является ее костяком. Однако это не значит, что содержание диссертации сводится к компилятивному изложению чужих фактических данных и взглядов. Напротив, работа несет печать яркой индивидуальности и в целом ряде разделов глубоко оригинальна. Многие главы построены полностью или в значительной степени на собственном экспериментальном материале автора, другие посвящены вполне оригинальному теоретическому обобщению накопленного опыта.

Многие теоретические обобщения представляют весьма широкий общебиологический интерес, далеко выходя за рамки частной генетики и селекции шелкопряда в область общих вопросов естественного и искусственного отбора, генетического строения популяций, мутационного процесса и, следовательно, в область злободневных проблем эволюционной теории.

Из всего сказанного должно быть ясно, что я считаю представленную работу заслуживающей весьма высокой оценки»³⁰.

²⁸ Там же.

²⁹ Дело № 2568, ЦА ФСБ, № Р-10561, л.д.169.

³⁰ Там же, л.д. 170.



1948 г.

Этот отзыв датирован сентябрем 1946 г. В том же году в Научной хронике ХГУ опубликована статья «Эволюционно-генетический анализ вольгинизма тутового шелкопряда». Она же послана в журнал «Общая биология». Владимир Павлович работает старшим преподавателем в Харьковском государственном университете.

Но приближается 1948 г.

«Объявляю для сведения приказ заместителя Министра высшего образования СССР тов. Топчиева А.В. № 2/Х от 23 февраля 1948 г.:

4. Эфроимсона Владимира Павловича – старшего преподавателя кафедры дарвинизма и генетики – за поступки, порочащие высокое звание преподавателя высшей школы, от работы в ХГУ – освободить.

Ректор ХГУ Буланкин»³¹.

«Порочащий поступок» был по тем временам нешуточный – В.П. Эфроимсон перевел и давал читать своим студентам статью Феодосия Добжанского с критикой Лысенко.

Эфроимсона уволили. Он метался между Харьковом и Москвой. И работал. Переводил книги (оформлял перевод, конечно, на чужие имена), сидел в «Ленинке» и в «Короленко» (в Харькове). Временно устроился библиографом в Библиотеку иностранной литературы... Именно тогда Владимир Павлович собрал воедино весь «корпус» лысенковской литературы,

проанализировал все «новаторские» положения лысенковской школы и написал фундаментальный труд «О преступной деятельности Т.Д. Лысенко» (Докладная записка в Отдел науки ЦК ВКП(б) на 15 печатных листах). Эфроимсон решил, что именно он обязан раскрыть глаза руководителям страны на истинное положение вещей в генетике и вообще – в сельскохозяйственной и биологической науке. Труд свой он отдал в Отдел науки ЦК, Андрею Жданову, сыну Жданова-большого... Труд был прочтен.

Потом была августовская сессия ВАСХНИЛ.

«То, что произошло, ... я до сих пор ощущаю болезненно. Я хотел выступить, уже после оглашения решения ЦК, с очень скромной «речёй»: мол, я в восторге от того, что ТДЛ объявил публично о том, что все решено в его пользу заранее, а так как решение есть приказ, то остается только подчиняться. Но здесь мы на сессии узнали, какие обещания поднять урожай и как именно дали неомичуринцы. Если ради выполнения таких грандиозных подъемов урожая необходимо закрыть менделизм-морганизм, закрывайте. То, что я до мозга костей был, есть и остаюсь менделистом-морганистом, скрывать не стану, но я – человек маленький, попробую найти себе дело по душе, если, конечно, меня не возьмет на полное иждивение государство. Но сообщение Лысенко об одобрении его доклада среди жути этой сессии меня просто радостно опьянило. Пусть мичуринцы, съев морганистов в ближайшие 2–3–4 года, как обещали, резко поднимут урожай. Но на мельчайшую долю секунды вообразим, что этого вовсе не произойдет! Тогда ЦК будет абсолютно морально обязано возместить нам, генетикам, те возможности работать, которых нас лишили не сегодня, а уже 15 лет назад.

На ядовитые вопросы я дал бы резчайшие ответы, текст 200-страничной докладной я держал при себе. Но на меня дружно набросились Мика, А.А.Малиновский, Марек и др. Как с Вашей биографией? С 58-10, 11? С Вашим происхождением, с волчьим паспортом – Вам выступать? Да вы все погубите! Взлся выступить на другой день А.А. Малиновский. Но он просто не пришел, никого не предупредив, но помешав выступить мне...»³².

³¹ Там же, л.д. 140.

³² Письмо Т.Л. Ферри. 6 ноября 1988 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

Так Эфроимсон и не выступил на сессии... Мы многое знаем об этой печально знаменитой августовской сессии ВАСХНИЛ. Мы знаем о чудовищном погроме, учиненном лысенковцами в отечественной науке. Мы знаем, что тысячи настоящих ученых были изгнаны из науки, лишлись кафедр, лишлись возможности преподавать генетику, лишлись лабораторий, просто остались без работы... Но мало кто знает, что после сессии 1948 г. был арестован лишь один генетик – Владимир Павлович Эфроимсон.

Это произошло 24 мая 1949 г.

Однако обвинение, которое ему было предъявлено, не имело в виду ни менделизм-морганизм, ни клевету на Лысенко... Его обвинили в антисоветской агитации и пропаганде, заключавшейся в клевете на Советскую Армию.

Пятнадцать дней он голодал в ледяном карцере Бутырской тюрьмы, требуя, чтобы нелепое обвинение, предъявленное ему, боевому офицеру, награжденному орденами и медалями за доблестный воинский труд, было заменено истинной причиной ареста. Он хотел, чтобы его обвинили в том, в чем он действительно был виновен – в борьбе и дискредитации «народного академика»...

«Я протестовал, настаивал, объявил голодовку, но меня обработали так, что в сорок один год я навсегда потерял память на имена. Прочие участки мозга кое-как восстановились.

Два факта. Первый. Мой следователь, туповатый, малограмотный подполковник, к своим второстепенным наградам добавил Орден Ленина. Второе. Топчиев, доктор химии, взлетел в 1949 г. не в член-коры, не в академики АН, а аж в главного Ученого секретаря АН. Вполне заслуженно...

Напомню, то, что король гол, – закричал мальчишка. В СССР это про Лысенко могли заорать только 2 человека: я и Рапопорт одноглазый:

«Пожилой, застенчивый еврей,
Боевой потомок Маккавеев».
(У Светлова «Молодой»).

Меня пробовали пустить по психушечной линии, тогда я, как и А.С. Есенин-Вольпин, мой товарищ по институту Сербского, получил бы вместо лагеря ссылку, но я уперся. Как псих я нуль, как не псих, могу еще драться. Но Органы не желали, чтобы в папку «хранить вечно»

попали бы материалы, обвиняющие Лысенко. Такова была система»³³.

Кстати, «туповатый малограмотный подполковник», который вел дело Эфроимсона – подполковник В.А. Гарбузов. Он по крайней мере дважды вошел в историю отечественной науки. Впервые в 1945–1946 гг., когда «работал» с Н.В. Тимофеевым-Ресовским, тогда еще в ранге майора, и в обвинительном заключении написал: «Следствием установлено, что Тимофеев-Ресовский изменил Родине и оказывал содействие немецким разведывательным органам»³⁴. Приговор – «10 лет лагерей с поражением в правах еще на 5 лет и с конфискацией имущества». В 1949 г. он ведет дело Эфроимсона уже в чине подполковника и уже с Орденом Ленина. Видимо, за большие заслуги перед Родиной...

Единственным свидетелем по делу проходила давняя знакомая Владимира Павловича, которой он писал с фронта и с которой делился своими впечатлениями о прошедшей войне после демобилизации. Владимир Павлович даже на очной ставке отверг все ее показания... А она, правда уже в 1956 г., когда Эфроимсон добивался реабилитации, отправила в Прокуратуру Союза ССР заявление, в котором объяснила «механику» получения нужных следователю показаний: «Считаю долгом исправить свои показания на допросе и очной ставке по делу биолога Эфроимсона Владимира Павловича, которые давала в июне 1949 г. в качестве свидетельницы.

В начале допроса я показала и проследила за внесением этого в протокол, что Эфроимсон никаких антисоветских разговоров со мной или в моем присутствии не вел, и что ничего антисоветского не было и в его многочисленных письмах ко мне.

Ответив и на многочисленные частные вопросы в ходе пятичасового допроса, что Эфроимсон В.П. ничего антисоветского мне не высказывал, я, однако, допустила одну серьезную оплошность: я показала, что Эфроимсон В.П. мне говорил о том, что после перехода границы имели место насилия над немецкими женщинами, и что он с этим очень активно боролся и даже подавал рапорт начальству. Однако мое

³³ Там же.

³⁴ Рассекреченный Зубр. Следственное дело Н.В. Тимофеева-Ресовского. М.: Academia, 2003. С. 445–449.

показание было записано в обобщенной форме, вроде того, что армия насильствовала немецких женщин. Придавая решающее значение основному показанию, что Эфроимсон В.П. никаких антисоветских разговоров со мной не вел, я подписала неверную формулировку, из-за чего вынуждена была подтвердить на очной ставке. От нее считаю долгом отказаться.

Эфроимсон говорил мне о фактах насилия, о своей борьбе с эксцессами лично и через командование.

Я знала, что Эфроимсон активный, деятельный морганист-менделист, противник направления академика Лысенко. Решение партии, что направление, которому принадлежал Эфроимсон – лженаучное, идеалистическое, говорило мне о том, что он вел научную работу и действовал во вредном, идеалистическом направлении, почему я и дала ему отрицательную оценку, в частности, и как ученому или научному работнику, предупредив допрашивающих устно, что будучи географом, в специальных вопросах биологии разбираюсь мало»³⁵.

Эфроимсон не согласился ни с одним пунктом обвинения, но был осужден на 10 лет лишения свободы. На этот раз – Степлаг. Джекказган. О нем пишет А.И. Солженицын в «Архипелаге ГУЛАГ», о нем вспоминали сидевшие вместе с ним политзаключенные. Удивительно достойно и несгибаемо вел себя В.П. Эфроимсон и в лагере. Один из заключенных, Вадим Попов, оставил поэтическое свидетельство тех лет:

*«Лагерный университет»,
Подогретый общим интересом,
На грядущий беспокойный сон
Нам читает лекции профессор.
Он теперь – зека Эфроимсон.
Где читать – на кафедре, в сарае-ль,
или где-нибудь на Бобкин-стрит...
Отпусти такого – он в Израиль
Несомненно лыжи навострит!
В деле вывод сам собою вытек:
заклеймен как явный формалист.
Вообще, «умеет много гитик»,
Вообще – «заядлый сионист»!
Только нам он дорог без протекций.
Разгоняет и тоску, и грусть,*



*Да вдобавок после этих лекций
Гумилева шпарит наизусть.
Мужеством балладным Гумилева
Осветляет мрачность бытия.
Слушают – Софианиди Лева,
Отия Пачкория и я.
Пусть друг друга раньше мы не знали
И судьбы хотели мы иной,
Но в своем интернационале
Связаны до прочности цепной.
И сидим на лекциях на этих,
Впитывая каждый взгляд и звук.
Нам читает лекции генетик –
Доктор уничтоженных наук.*

Джекказган, 1953 г.»

Конечно, я понимаю, что «Израиль» и «сионизм» здесь – фигуры речи. Но когда в 1989 г. я спросила Владимира Павловича, уже смертельно больного, не хотел ли он когда-нибудь эмигрировать, он ответил: «Разве я могу увезти с собой «Ленинку»? А без нее я не мог бы жить».

А «баллады» Гумилева иещесотни стихов – Гете, Гейне, Сельвинского – он микроскопическим почерком записал по памяти на ста страничках самодельной тетради («для тренировки памяти и так – на случай полного идиотизма»). Сейчас эта тетрадь хранится в Историческом музее РФ.

В лагере Владимир Павлович не только читал лекции и стихи. Он продолжал заниматься наукой! В Джекказгане им обнаружена и изучена новая форма лихорадки, возбудитель которой передавался местными клещами.

³⁵ Заявление в Прокуратуру от 16 апреля 1956 г. Копия хранится в архиве Е.А. Кешман.

Из письма жене, февраль 1954 г.:

«Очень, очень прошу тебя ни в коем случае не слать мне ни посылок, ни денег. Я всем обеспечен. Но вот хорошо бы, если бы ты выслала мне разрешенные теперь почтой небольшую посылку или бандероль – с тетрадами, карандашами, перьями. Здесь это очень дефицитно, а я собираюсь много, много писать. Хочу тебя просить еще об одном, для меня чрезвычайно важном. Есть такая книга Галузо «Клещи Казахстана» – (монография). Посмотри: 1. Есть ли в моем районе клещи-распространители клещевого возвратного тифа; 2. Какие РОЭ при этой инфекции (это по какой-либо другой книге); 3. Прочитай и если можно вышли какую-либо монографию или просто научную работу по клещевому возвратному тифу. Собираюсь в ближайшее время писать докладную в «свое» министерство по поводу этой инфекции. Мне колоссально помогла присланная тобой литература, точнее – книга Розенберга, которая сняла много кажущихся противоречий – например, у меня максимум был в сентябре, а по имевшейся до Розенберга литературе – максимум падает на апрель – что выбивало у меня один из важнейших диагностических аргументов; далее – я видел только одну спирохету – оказалось, что существуют аспирихетные случаи. Все это имеет большое значение, так как тысячи случаев прошли под диагнозом малярии, обострения хронического бронхита и т. п. К сожалению, не могу знать, имеет ли место явление узко-локальное, или раскрыл то, что непонятым проходило по всему Ц. Казахстану. Очень грустно, что об этом всем не знает акад. Павловский. Вообще, мне удалось распутать всю историю только комбинированными исследованиями, доказательством сезонной ограниченности и хорошим фокусом с эпидемиологическим анализом. Знаешь, Мика, я дошел было до состояния худшего, чем после защиты докторской. Но если бы это вошло, пусть анонимно, в науку, я бы считал, что не зря прожил. Здешний меднарад смотрит на все это, видимо, со своей колокольни – как бы нам не влетело за то, что мы все это проморгали.

Грустно, что мне пришлось заняться этим делом, не дописав дизентерийную работу, хотя она тоже интересна – глистоносители заболевают дизентерией в три раза чаще неинвазированных и у первых заболевание сильно удлинено, захо-

дит в осень-зиму, так что они в очень большой мере ответственны за проскок дизентерийной палочки сквозь межэпидемический период. На все сие у меня есть статистически убедительные цифры. Статистически убедительно и другое: массовое самоизлечение от аскаридоза и трихоцефалеза в результате одного только резкого улучшения санитарно-гигиенических условий. Как хотелось бы, чтобы и об этих фактах узнал тот же акад. Павловский! Правда, когда думаешь, что все сие сделано в чужой области, при 10–14-часовой занятости повседневной работой, при литературе, подоспевшей только к концу, при трудностях локальных, делается грустно – сколько бы сделал в нормальных условиях, в своем деле. Но черт с ним, ничего не поделаешь. Не грустить же о годах, вхлопанных в идиотскую, заранее проваленную работу в Мерефе! Ну вот, Микки, я расписался в целый трактат. Извини. Все же м.б. тебе приятно узнать, что я в умственном отношении как-то сохранился. Может быть, еще поживем? Между прочим, если бы не твоя помощь литературой, у меня ничего бы не вышло»³⁶.

Лишь после смерти Сталина и то – не сразу а через два года, после тяжелейших мытарств Марии Григорьевны, после неоднократных обращений в прокуратуру дело Владимира Павловича было пересмотрено. К просьбе о пересмотре Мария Григорьевна приложила характеристики, написанные по ее просьбе учеными, которые знали Владимира Павловича. Шел 1954 г. Еще не наступила оттепель. Еще не было развенчания «культы личности». Далеко не каждый осмеливался выступить в поддержку «врагов народа»... Но в следственном деле Эфроимсона появились характеристики, подписанные Лауреатом Сталинской премии Николаем Ивановичем Калабуховым, доктором биологических наук Сергеем Сергеевичем Четвериковым, доктором биологических наук, профессором Ефимом Иудовичем Лукиным, доктором биологических наук Борисом Львовичем Астауровым, кандидатом биологических наук, сотрудником Украинской шелководческой станции (Мерефа) Екатериной Федоровной Бондаренко.³⁷

³⁶ Письмо М.Г. Цубиной 25 февраля 1954 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

³⁷ Дело № 2568, ЦА ФСБ, № Р-10561, л.д. 167–179.

3 декабря 1954 г. прокуратура приняла решение – меру наказания осужденному Эфроимсону «снизить до фактически отбытого срока, из заключения его освободить»³⁸... И опять с ограничением в праве выбора места жительства. Его не реабилитировали в 1955 г. – просто «снизили срок»...

Когда в 1955 г. он, оторванный от Москвы, от любимой науки, поселился в Клину, то первым своим долгом счел необходимость повторить все те доводы против Лысенко, которые оказались бесполезными в 1948 г. Сергей Сергеевич Четвериков сравнил труд Эфроимсона с расчисткой авгиевых конюшен. И тут же добавил: «Но ведь для того, чтобы их расчистить, тоже нужно было быть Гераклом»³⁹.

До реабилитации 31 июля 1956 г. В.П. Эфроимсон занимался переводами, приезжал ежедневно из Клина в Ленинку и в Библиотеку иностранной литературы, которой заведовала Маргарита Ивановна Рудомино. Она опять, как и в 1948 г., зачислила Эфроимсона на должность библиографа по договору. Читал все, что имело отношение к его любимой генетике, опубликованное за последние 7 лет...

Первая после лагеря статья Владимира Павловича появилась в Бюллетене МОИП – О книге Н.И. Фейгинсона «Основные вопросы мичуринской генетики». Он написал ее и отдал в МОИП, но под статьей стояли подписи двух «пожилых биологов» – Б.Н. Васина и Т.К. Лепина. Фамилию реабилитированного Эфроимсона успели добавить в последний момент.

До 1960 г. Эфроимсон публикуется практически только в этом журнале. Московское общество испытателей природы в 1950–1960-х гг. было одним из немногих мест, где могли печататься генетические работы. Оно же, это старейшее естественнонаучное общество России, организовало цикл лекций по актуальным проблемам генетики (генетический ликбез) сначала в Большой зоологической аудитории, а затем генетики ездили по периферийным университетам и медицинским институтам... Владимир Павлович был связан с МОИП тесно, до последних лет жизни он был постоянным участником заседаний секции генетики, мно-

жество его докладов опубликовано в «Докладах МОИП». В 1985 г. он был избран почетным членом Общества.

В.П. Эфроимсон вернулся к науке – к генетике человека, от которой его оторвали в 1932 г. За 25 лет генетика сделала мощный рывок. Если в конце 1930-х советская школа генетиков и медико-генетиков занимала лидирующее положение в мире, то в конце 1950-х гг. надо было начинать практически с нуля. Первое, что предпринял В.П. Эфроимсон, – он написал книгу «Введение в медицинскую генетику», которая только в 1964 г. была опубликована после чудовищной борьбы с сильными тогда лысенковцами. Эта книга долгие годы была единственным пособием по медицинской генетике для тысяч отечественных врачей. Главную роль в выходе книги сыграл вице-президент АМН Василий Васильевич Парин, которого Эфроимсон называл «Тамм медицины».

С 1961 г. Эфроимсон работает в Институте вакцин и сывороток им. И. Мечникова. Сначала – в отделе информации. Но одновременно он занимается управляющими механизмами иммунитета, канцерогенеза, лучевой болезни, генетикой иммунитета. Ездит на семинары к Н.В. Тимофееву-Ресовскому в Миасово. Готовит к изданию монографию «Иммуногенетика» (1971). Входит в Научный совет по генетике АН СССР. Одна за одной выходят его статьи в журнале «Цитология», в сборниках «Проблемы кибернетики», которые выпускает А.А. Ляпунов, в «Журнале Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева» (несколько выпусков журнала посвящено проблемам эволюции и теоретической биологии). Во втором издании Большой медицинской энциклопедии выходят статьи Эфроимсона «Наследственность человека» (совместно с С.Н. Давиденковым), «Соматические мутации», «Иммуногенетика», «Наследственные болезни». Почти в каждом выпуске биологической серии «Новых книг за рубежом» В.П. Эфроимсон публикует рецензии (а вернее – подробные рефераты) важнейших для генетиков изданий зарубежных авторов, в том числе «Введение в генетику» Бега, «Основы генетики человека» К. Штерна и др. К переводу книги Штерна он к тому же пишет дополнительные главы и создает «Сборник задач по генетике человека»,

³⁸ Там же, л.д.185.

³⁹ Письмо С.С. Четверикова от 11 апреля 1957 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

который стал незаменимым пособием для обучения молодых врачей.

В 1966 г. Д.Д. Федотов приглашает В.П. Эфроимсона в Институт психиатрии Минздрава РСФСР, в котором Эфроимсон возглавляет лабораторию генетики психических болезней. Результат работы его лаборатории – десятки статей, несколько фундаментальных монографий, в том числе «Генетика олигофрений, психозов и эпилепсий» (совместно с М.Г. Блюминой), «Генетика психических болезней» под ред. В.П. Эфроимсона «Проблемы медицинской генетики» под его же редакцией и др.

При всей широте занимающих его проблем ясно прослеживается главная направленность: роль наследственных факторов в иммунитете человека, популяционная генетика человека, отбор как причина сбалансированного наследственного полиморфизма человека, генетика врожденных аномалий, генетика адаптаций и пр. Работа в Институте психиатрии увлекла Эфроимсона. Директор создал благоприятнейшие условия для разворачивания широких исследований. Появился аспирант, вернее – аспирантка, Татьяна Борисовна Глезерман, пришли новые сотрудники – врачи, для которых медицинская генетика стала призванием. В.П. Эфроимсон очень высоко оценивал организационные способности директора института Д.Д. Федотова.

«Он как-то под вечер зашел в мой кабинет и сказал, что проголодался, сел пить чай с булками. Зашел «треп за науку» и я без всякой задней мысли рассказал об одной проблеме, стоящей и молящей о разрешении. Д.Д. Федотов дожеввал бублик, допил чай и сказал: «Идемте».

«Куда?» – удивился я.

«Как куда? – в свою очередь удивился Д.Д. Федотов. – В бухгалтерию».

Ничего не понимая, я пошел за ним. Минут через 20 вопрос о финансировании экспедиции и даже о том, чтобы участников командировывать не сразу на три месяца, а помесечно, чтобы они получали не грошовые, а заметные командировочные, был решен. Экспедиция состоялась, едва ли не первая такого рода в СССР, и одним из результатов ее, помимо пары стоящих диссертаций, было появление нового важного принципа, заслуживающего имени первооткрывателя Л.Г. Калмыковой.

В 1971 г. мы раскрыли одну из важнейших загадок психиатрии, загадку шизофрении, с опережением Запада не менее, чем лет на 15, а может быть и более, потому что на Западе ее до сих пор не раскрыли. Значение этого открытия было признано крупнейшим психиатром Европы К. Леонгардом, но признание это пришло уже после ликвидации лаборатории. Л.Г. Калмыкова после долгой травли была, разумеется, растоптана. Но до ликвидации лаборатории она за 6–7 лет существования выпустила несколько монографий и сборников, залатавших одну из крупнейших зияющих брешей в советской науке.

Да останется не забытым в истории психиатрии имя Д.Д. Федотова, крупного организатора науки, проявившего доблесть и за это насмерть затравленного»⁴⁰.

В письмах к Раисе Львовне Берг В.П. Эфроимсон дважды возвращался к раскрытию загадки шизофрении и указывал на две «основные стоящие идеи: 1) локальность и топика поражения и 2) о существовании мутаций, независимо проявляющихся право- и левосторонне (Астауров, 1926). Применительно к шизофрении это значит, что возможность компенсации дефектов левого полушария правым и наоборот объясняет неизменно низкую пенетрантность шизофрении (например, у монозиготных близнецов) и постоянное наследование шизофрении через клинически здоровых передатчиков. Раздел заслуживает обстоятельного реферирования, тем более что намечена топика (локализация в мозгу) различных форм по Леонгарду и утверждается, что расширительное толкование шизофрении – софистика (что привело кое-кого в бешенство)».⁴¹

«Что касается книги «Генетика олигофрений, психозов и эпилепсий», то в ней может (и должна!) представить большой интерес глава «Шизофрения»; в главе решены фундаментальные загадки этой болезни: 1) почему она наследуется вроде бы и здорово, но оба родителя обычно здоровы, а болеют братья-сестры отца-матери или дедов-бабок; 2) почему так низка пенетрантность (генотип есть, а болезни нет); 3) какие именно участки мозга при какой форме поражены (конеч-

⁴⁰ Рукописные воспоминания. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

⁴¹ Письмо Раисе Львовне Берг от 6 декабря 1983 г. Хранится в архиве Е.В. Кирпичниковой.

но, в будущем точки чрезвычайно размножатся); 4) почему по форме шизофрении у одного члена семьи не удастся предсказать форму у родича, даже однойцевое близнеца. Я безрезультатно ломал голову лет 8, а потом главную идею дал мой сотрудник-невропатолог.

Потом рукописи долго мытарались, но когда были сформулированы основные идеи, еще все считали, что при шизофрении никакой органики нет. Теперь есть масса работ, показывающих различные нарушения непосредственно в самом мозгу, например около желудочков (компьютерная томография, вживленные электроды) и ясно, что такие находки будут учащаться. Хорошо бы такое примечание добавить. И ведь любопытно то, что вторая главная идея (билатеральная асимметрия проявления мутаций) базируется на работе Б.Л. Астаурова (Дрозфила, 1926 г.!). Я был в Кольцовском институте и слышал доклад, запомнил, и через полвека очень даже пригодилось»⁴².

Лабораторию закрыли в 1976 г. В.П. Эфроимсон был отправлен на пенсию.

Спустя почти десять лет 11 февраля 1985 г. В.П. Эфроимсон пишет Р.Л. Берг:

«Мне очень больно и обидно, когда Вы пишете о моей знаменитости и славе. Какой вздор, ведь мне удалось реализовать менее, чем на 1 процент. Я начал, было, создавать школу, благо был один талантливый человек (его как раз сейчас, после двадцатилетней травли, дотаптывают окончательно). Но десять лет назад меня выкинули на пенсию, хоть я работал 10–14 часов в день без выходных, отпуск, да и то занимаясь делом, раз в 2–3 года. Год я был безработным... у меня дома громоздятся неизданные рукописи – серьезнее всего, ранее сделанного. А Вы меня попрекаете славой и знаменитостью. Да если не считать 2–3 лет, когда у меня был 1 аспирант, я 2–3 года беспрепятственно создавал лабораторию, а потом попал под мерзавцев, которые уже достигнутое ломали; надо было устраивать на ставки своих бездельников. Да я не ко двору...»⁴³.

В одном из писем к Е.Г. Макаровой В.П. Эфроимсон написал: «Какой-то греческий классик

(Геродот, кажется?) написал, что самое страшное несчастье для человека – знать очень многое и не иметь возможности что-либо сделать...»⁴⁴.

Но еще в 1954 г. он писал жене из лагеря:

«Знаешь ли, Микки, во мне совершенно отсутствовало какое-либо стремление к личному счастью. Сколько я себя помню, с юности, с детства меня грызло стремление сделать что-то подлинно большое, серьезное, а до этого, без этого все трын-трава, без этого я ни на что не имею права, все радости жизни, все блага, все удовольствия – гроша не стоят, не стоят времени, которое они занимают. Странно, ведь я безумно любил стихи, хорошие книги, умные мысли в любой области, театр, кино, музыку (ту, которую мог понять). Но каждоминутно я чувствовал, что еще ничего не сделано, а сделать можно, я могу додуматься, но вот – не получается. И сейчас объективно я чувствую, что мог. Ну, Микки, дело с интерсексуальностью носилось в воздухе и было открыто уже через полтора года после меня (Зейлером, ты помнишь, я тебе рассказывал). Да, пожалуй, и в Кольцовском доперлись бы, если бы не сессия. Но вот я в 32 г. додумался-таки и до измерения частоты мутаций у человека, и до закона равновесия, и до связи давления мутационного процесса с гетерозисом, и до того, главное, что эволюция у животных идет на основе дубликаций (а фактов исходных было так мало, ведь только спустя 2–3 года выяснилось, что дубликации есть в хроматине дрозофилы), и до роли соматических мутаций. Но вот вычеркнуто 3 года и бешенная жажда наверстать, добиться, все ведь в голове, три четверти не напечатано, а сколько проверить надо экспериментом, по литературе; а спустя еще полтора года опять годы вычеркнуты, а потом снова и снова карусель.

... И меня грызет и грызет неотступно сознание несделанного, несделанного, и стоит мне иметь свободную минуту, как это сознание хватает меня за горло, и мне надо всегда от этого грызущего сознания убежать»⁴⁵.

Мария Григорьевна Цубина умерла в 1979 г.

В том же году в журнале «Природа» поя-

⁴² Письмо Раисе Львовне Берг от 8 декабря 1984 г. Хранится в архиве Е.В. Кирпичниковой.

⁴³ Письмо Раисе Львовне Берг от 11 февраля 1985 г. Хранится в архиве Е.В. Кирпичниковой.

⁴⁴ Письмо Елене Григорьевне Макаровой (май 1985 г.). Хранится в архиве Е.Г. Макаровой.

⁴⁵ Письмо Марии Григорьевне Цубиной от 21 сентября 1954 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

вилась статья В.П. Эфроимсона «К биохимической генетике интеллекта». После «ухода на пенсию» эта тема стала основной.

2 мая 1986 г. В.П. Эфроимсон пишет Р.Л. Берг: «По проблеме, посвященной интеллектуальной активности, стоит иметь в виду следующее: высокий уровень уратов определяется дефектом выделения их почками. Этот дефект не «ферментный», а «белковый», т. е. вызван нарушением структуры какого-либо белка, а потому наследуется доминантно (сколько таких белков и сколько разных мутаций, ведает один Аллах). Важно то, что половина сыновей подагрика, в настоящее время еще молодых, должны обладать этим стимулятором и передать его половине своих сыновей. Следовательно, идя этим путем, можно еще в колыбели предсказать вероятность наличия стимулятора (50 %). Конечно, без способностей никакой стимулятор особенно не поможет, но нужен коэффициент интеллекта только в пределах 110–120 (конечно, более высокий тоже неплох). Дело в том, что этот коэффициент – средний из множества способностей, но ведь индивид может выбрать ту область деятельности, к которой у него есть предрасположение...»⁴⁶.

30 октября 1986 г. он пишет Р.Л. Берг:

«Хочу поделиться с Вами некоторыми удручающими мыслями. Хочу приложить и пару бумажек для сведения. Все эти годы я работал, года с 1976, когда меня выставили, по 10–12 часов в день, постепенно съезжая на 10-часовой, затем на 8-часовой. Сначала без выходных, затем лет 5 назад пришлось завести один выходной, в будни или воскресенье, теперь съехал на 7-часовой, да еще с двумя выходными. К счастью, в 1977 г. меня взяли на полставки консультанта в ИБР (Астауровский), потом, как всех консультантов, перевели (при сокращении) на четверть ставки, и это, при наличии пенсии, давало мне возможность оплачивать машинистку, так что у меня дом завален рукописями. Теперь у меня основная рукопись – около 1000 стр., в ней, помимо таблицы на 64 групповых биографий, появилась еще дополнительная, на 85 групповых биографий, с существенно теми же результатами. Кроме того, у меня большая,

страниц на 600 рукопись по эволюционной генетике этической восприимчивости, с небольшой главкой об эволюционном происхождении эстетической восприимчивости, которую вынужден был свести к минимуму, потому что я в эстетике был, есть и навсегда (т. е. уже ненадолго) останусь дубина дубиной. Кроме того, по смежным темам, страниц 500, и меня судьба этого крайне тревожит. Из пары бумажек Вы увидите, какие возникают шлагбаумы. Ухлопал меня окончательно один – яблоковский. Он – член-кор, причем никакой не паразит, а автор нескольких книг, частично-соавторских с Тимофеевым-Ресовским, а написал сущую ерунду – требует от меня именно такого подхода, на котором у меня все именно и строится: объективного выделения признанно-даровитых. Когда я дал прочесть яблоковский отзыв Корочкину, тот возопил – да Яблоков не читал Вашей рукописи!! Дудки, именно что читал (он, кстати, в экспертной комиссии Ин-та, а там уже тоже зарезал 1000-страничный вариант «Гениальности» под предлогом: «Надо дать товарный вид». Как будто в этом дело? Я уже полдюжины вариантов товарного вида имею, именно на это и тратя всю свою зарплату, жить-то умею скромнее скромного. Но до чего сразу все понимают «как надо»⁴⁷.

Вот этот отзыв:

«О рукописи В.П. Эфроимсона

Я внимательно ознакомился с текстом депонированной сводки проф. В.П. Эфроимсона и просмотрел расширенный рукописный вариант. Общее впечатление противоречивое. С одной стороны, работа насыщена интереснейшим историческим материалом, читается с неослабевающим интересом. Биографические очерки отдельных личностей, вся историческая канва – все это представляет несомненный самостоятельный интерес. С другой стороны, основная концепция автора – о связи определенных синдромов с выдающимся развитием интеллекта, – не выдерживает критики, поскольку, на мой взгляд, в подборе примеров отсутствует непредвзятый подход. Складывается определенное впечатление, что автор, находя определенные синдромы у исторических личностей, немедленно причисляет их к высоко-

⁴⁶ Письмо Раисе Львовне Берг от 2 мая 1986 г. Хранится в архиве Е.В. Кирпичниковой.

⁴⁷ Письмо Раисе Львовне Берг от 30 октября 1986 г. Хранится в архиве Е.В. Кирпичниковой.

интеллектуальной группе (даже в том случае, если никаких явных проявлений выдающегося интеллекта у них и не обнаружено, остается «неопровержимый» аргумент о том, что такой интеллект был у них в скрытом виде). Такой подход необъективен.

Объективным был бы другой подход: подобрать сначала безусловно талантливых, интеллектуально выдающихся лиц в истории (сделав это вне всякой связи с их синдромами, на основании каких-то объективных показателей – это, конечно, само по себе крайне трудно, но наверное на экспертной основе возможно) и лишь после этого рассмотреть наличие у них тех или иных синдромов.

11 ноября 1985 г. А.В. Яблоков⁴⁸.

Раиса Львовна отвечает:

«Очень хорошо, что прислали его отзыв. Я собиралась как раз написать в предисловии о Ваших безукоризненных методах и теперь все так хорошо сформулировано Яблоковым, что написать очень легко. Вы делали то самое, относительно чего он пишет, что надо было делать, и чего, по его негодяйскому утверждению, Вы не делали. Я сейчас всецело погружаюсь в работу над Вашей книгой»⁴⁹.

И действительно, своих «гениев» В.П. Эфроимсон находил именно среди отобранных «экспертами» сводок, в которые в разных странах, конечно, попадали разные личности, однако костяк из 300–400 оставался неизменным.

Все три книги – «Генетика гениальности»⁵⁰, «Педагогическая генетика»⁵¹, «Генетика этики и эстетики»⁵² – опубликованы уже после смерти Владимира Павловича.

Но одна книга Эфроимсона до сих пор не напечатана. Она написана в 1980 г. Назвал он ее так: «Армагеддон. О том, что не помнят; о том,



1985 г.

чего не знают; о том, о чем боятся говорить; о том, что делать»⁵³.

Из предисловия к «Армагеддону»: «У каждого специалиста существует потребность отдавать максимум своих сил той области, в которой он, именно он может больше всего сделать. Но если после долгих попыток пробиться сквозь стены он осознает невозможность преодолеть Систему, то он невольно возвращается к тому, откуда эта Система возникла. В чем ее сущность, к чему она ведет. И тогда все, что он знает, невольно приобретает целостность, и нужен лишь небольшой толчок для того, чтобы свое знание Системы изложить»... Систему, сложившуюся в СССР, он охарактеризовал так: «Эта система, приведшая к определенным принципам социального отбора, когда на вершину социальной лестницы пробираются наименее честные, наименее думающие, наиболее послушные люди, а одаренные, талантливые, ищущие, неконформные личности отпадают безжалостно на самых ранних этапах, на самых первых стадиях отбора». Удивительно, как эти слова перекликаются с теми, которые были написаны в протоколах допросов в 1932 г.

⁴⁸ Машинописный текст. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

⁴⁹ Письмо Раисы Львовны Берг от 11 ноября 1986 г. Хранится в архиве Е.А. Кешман.

⁵⁰ Эфроимсон В.П. Генетика гениальности. М.: Тайдекс Ко, 2002. 376 с. (Библиотека журнала «Экология и жизнь». Серия «Устройство мира»).

⁵¹ Эфроимсон В.П. Педагогическая генетика. Родословная альтруизма. М.: Тайдекс Ко, 2003. с. (Библиотека журнала «Экология и жизнь». Серия «Устройство мира»).

⁵² Эфроимсон В.П. Генетика этики и эстетики. М.: Тайдекс Ко, 2004. 304 с. (Библиотека журнала «Экология и жизнь». Серия «Устройство мира»).

⁵³ В архиве Е.А. Кешман.

В своей знаменитой статье «Родословная альтруизма»⁵⁴ еще в 1971 г. он писал: «История показывает, что идеология, противоречащая человеческой совести, для своего поддержания нуждается в таком мощном чиновничье-шпионско-полицейско-военном аппарате подавления и дезинформации, при котором очень затруднен подлинный накал свободной коллективной мысли, необходимой для самостоятельного прогресса...

Специфика эволюционного развития человечества такова, что естественный отбор был в очень большой степени направлен на развитие самоотверженности, альтруизма, коллективизма, жертвенности. Эгоизм очень способствует выживанию индивида... Но род, не обладавший биологическими основами мощных инстинктов коллективной защиты потомства и всей группы, обрекался на вымирание, на истребление групповым отбором...

Фундаментальное значение для судеб народа приобретает вопрос о том, по каким же индивидуальным особенностям идет социальный отбор, то есть отбор в группы, концентрирующие в своих руках социально-экономическое могущество, в чем бы оно ни выражалось – в земельных ли владениях, во владениях ли средствами производства, деньгами, печатью, кино, радио, телевидением, государственной властью и возможностью ее распределения, возможностью устанавливать ценностные критерии для подвластных масс. Огромную роль играет специфика социального отбора, социального подъема, продвижения вверх по имущественной, иерархической, кастовой, классовой лестнице, передававшей власть в руки вовсе не наиболее достойным людям, стремящимся утвердить в обществе доброе начало. Наоборот, социальный отбор постоянно поднимал на верхи пусть и энергичную, но прежде всего наиболее власто-

любивую, жадную, бессовестную прослойку человечества»...

И там же он привел высказывание Ш. Монтескье из его знаменитой книги «О духе законов»: «Принцип государства деспотического беспрерывно разлагается, потому что он порочен по своей природе. Другие государства гибнут вследствие особых обстоятельств, нарушающих их принципы; это же погибает вследствие своего внутреннего порока».

На последних страницах «Генетики гениальности» В.П. Эфроимсон пишет:

«Мы верим в большие возможности человека и в устранимость нынешних ограничений и жалких фрустраций нашей жизни. Мы верим в то, что человеческая жизнь, знакомая нам по истории, – это жалкий суррогат, коренящийся в невежестве. Мы верим в то, что знание и понимание могут возвысить человека настолько же, насколько наше нынешнее управление природой превосходит беспомощность наших предков.

Для того, чтобы истинно возвысить жизнь человека, нужно создавать более благоприятную социальную среду. Нужно начать с новых предпосылок, например, с того, что красота – радостная и гордая – необходима, что радость познания истины может являться самоцелью, что наиболее полное удовлетворение человека своей жизнью, его счастье коренятся в глубине и цельности внутренней жизни человека»⁵⁵.

Таковым было кредо генетика Эфроимсона.

«Человек разумный – это человек этичный, – говорил Владимир Павлович Эфроимсон. – А этика для разумного человека строится на самом простом принципе: я для людей, а не люди для меня». Это и есть категорический императив Эфроимсона.

Умер Владимир Павлович 21 июля 1989 г., в Москве. Похоронен в семейной могиле на Донском кладбище.

⁵⁴ «Новый мир», 1971. № 10. С. 193–213.

⁵⁵ Эфроимсон В.П. Генетика гениальности. С. 361.

ВОСПОМИНАНИЯ О КУЛЬТЕ ЛИЧНОСТИ В БИОЛОГИИ

М.П. Солнцева

В этом году исполнилось 60 лет печально известной сессии ВАСХНИЛ им. Ленина, прошедшей 31 июля – 7 августа 1948 г., которая перевернула жизнь целого поколения биологов, на два десятилетия исключила ведущих ученых из нормальной плодотворной научной деятельности, а некоторых даже лишила жизни. Она же исковеркала образование многим тысячам студентов-биологов начиная с университетов, медицинских и педагогических вузов и кончая школьниками нашей страны. Кроме того что биология понесла непоправимые потери и утратились наши передовые позиции в генетических исследованиях, которые Россия занимала в начале 20-го века, страшнейшим образом пострадало наше сельское хозяйство, селекция, семеноводство, племенное дело. Передача нормальных знаний от учителя к ученику была прервана и заменена пропагандой партийной точки зрения в биологии, не отражающей действительного хода развития мировой науки. Биология была разделена якобы на передовую, материалистическую, «мичуринскую» науку и на враждебную ей якобы идеалистическую, формальную генетику («менделистско–морганистско–вейсманистскую»). Передовая «мичуринская» биология непременно должна была победить отживающую свой век формальную генетику, любыми путями, в том числе и путем прямого администрирования. Эта пропаганда настолько сильно укоренилась среди населения, что до сих пор дает о себе знать: многим чиновникам, администраторам в биологии и даже исследователям не удалось преодолеть этого синдрома. Во многих случаях вперед выходит так называемый «человеческий фактор». Как выразился С. Шноль (2001, С. 131), «причины трагических судеб выдающихся исследователей... надо искать, как правило, внутри научного сообщества. Они обусловлены, если говорить резко, отсутствием высоких этических норм во взаимоотношениях между исследователями разных поколений и разного общественного положения» в нашей стране. Я вполне разделяю эту точку зрения. Преодолеть эти «пережитки прошлого» возможно только зная опыт предыдущих поколений.

За последнее время появилось много великолепных книг, касающихся затронутой темы. Но все больше тех авторов, которые пережили указанные события в зрелом возрасте, и преимущественно москвичей. Но мало было таких воспоминаний из «провинции» и еще от свидетелей событий, тогда еще только-только желающих стать биологами. Может быть, и эти «воспоминания» о том времени окажутся кому-либо полезными.

Эти воспоминания я писала далеко от дома и не имела под рукой своего архива, пользовалась только тем, что сохранилось в памяти. Поэтому возможны неточности в датах, за что прошу прощения. Очень трудно было собрать необходимые фотографии и уточнить некоторые сведения. Их я получила от моих коллег. Приношу искреннюю благодарность за помощь Э.А. Жембраку, Л.И. Орел, А.А. Степановой, М.П. Малюкевич, Г.И. Пендинен, М.В. Разумовой и

В.Л. Шалабода. Особенно благодарю за интерес к теме, внимательное прочтение материала, замечания, советы и содействие в публикации работы академика РАН С.Г. Инге-Вечтомова.

О поступлении в институт

Это было в годы моей юности. Мне только что исполнилось 18 лет, я была полна надежд и собиралась поступать в институт. Ну конечно, на биологию. Весной я примерялась к биофаку. В апреле, как и сейчас, на биофаке был устроен день открытых дверей. Меня не смутило большое число любопытствующих, пришедших разузнать, что такое университет. Самое главное – узнать, чему и как там учат. После приема всей оравы абитуриентов и напутственных слов в прекрасном колонном зале Главного здания ЛГУ нас развели по разным закоулкам 12 коллегий – помещениям разных кафедр биофака.

Кафедра дарвинизма, зоологии, геоботаники не произвели должного впечатления. Но вот кафедра генетики впечатлила. В темном, почти подвальном, помещении нас принимал ученый с красивой шевелюрой, громко и убежденно рассказывающий своим грассирующим голосом о результатах опытов с томатами. Он объявил, что в своих опытах с томатами и редиской он получил доказательства о возможности оплодотворения женской гаметы двумя мужскими спермиями от разных отцов и в результате возникает организм с признаками как матери, так и обоих отцов. Меня это поразило, но не понравилось почему-то. Очень уж странная теория! И после окончания школы я решила поехать в Москву и поступать в Тимирязевскую сельскохозяйственную академию, чтобы быть поближе к практике. А это был 1948 г. Только я написала первый экзамен (сочинение), как в газетах появилось сообщение, что началась сессия ВАСХНИЛ, где сделал доклад тов. Лысенко на тему «О положении в биологической науке». Здесь вся подготовка к экзаменам закончилась, и мое внимание было переключено на изучение доклада. Много мне в этом докладе было непонятно, и я пыталась выяснить эти вопросы у членов экзаменационной комиссии. Но тщетно. Ответа я не получила. Хотя я и сдала экзамены на плодоводческий факультет, но на него не поступила. Весь конкурс, оказывается, состоялся лишь на 5 свободных мест, так как из 75 мест на этот факультет 50 – отданы медалистам, остальные были по направлению республик (17), комсомола, партии. Судьба все же ко мне благоволила и я, возвратившись в Ленинград, свои документы принесла на биофак и сдала здесь только иностранный язык (немецкий). Меня приняли на заочное отделение. Как ни странно, нам (заочникам) было позволено посещать лекции очников и даже присутствовать на групповых семинарских занятиях. От нас деканат не требовал срочного устройства на работу и предоставления об этом справки. Что же это значило? Об этом мы узнали позднее. Для «укрепления» биологических кадров после сессии ВАСХНИЛ был организован дополнительный набор студентов на «Мичуринское» отделение» биофака. Я написала заявление: «хочу стать учеником мичуринской школы».

Н.И. Вавилов, президент ВАСХНИЛ

Чтобы было понятнее происходящее, надо еще перенестись на ряд лет назад.

С 1927 г. в стране началась борьба двух направлений в биологии – между классическими генетиками и «практиками». В 1917 г. в Москве под руководством Н.К. Кольцова был создан Институт экспериментальной биологии, в котором разрабатывались вопросы теоретической генетики. В 1927 г. Кольцов выступает на съезде зоологов и эмбриологов с докладом о теории наследственности и возможном матричном синтезе наследственного вещества. В прениях произносятся такие слова: «Товарищи! Перед вами выступал меньшевистствующий идеалист Кольцов с абстрактными идеями». (В разгаре была борьба с меньшевиками.) Тогда это были страшные слова. Это обвинение было произнесено И. Презентом. Это была «первая ласточка».

Продовольственная проблема была одной из основных в СССР. Для помощи в ее решении были созданы Академия ВАСХНИЛ – Всесоюзная сельскохозяйственная академия им. Ленина (1929 г.) и сеть селекционных станций. Возглавлял эту Академию Н.И. Вавилов (1887–1943). Одновременно на основе Института прикладной ботаники и новых культур в Ленинграде был создан Всесоюзный институт растениеводства, где он же стал директором. По сути Н.И. Вавилов создал ВИР и организовал работу сети селекционных станций страны. Он проводил множество совещаний и старался поддержать работы исследователей из глубинки, организовать работы в направлении улучшения селекционного процесса в нашей стране. Он очень пропагандировал работы с зерновыми культурами Лисицина и других селекционеров. Он организовал поддержку И.В. Мичурина, пропагандируя его работы, способствовал расширению его питомника и созданию Института плодоводства в г. Козлове (впоследствии г. Мичуринск). На одном из совещаний Н.И. Вавилов поддержал работы молодого исследователя из Одесской селекционной станции по проблеме яровизации злаков. Это был Т.Д. Лысенко. Заручившись такой высокой поддержкой и учитывая происходящие в стране политические процессы, этот шустрый деятель стал осуществлять свои далеко идущие амбициозные планы.

Новая экономическая политика закончилась. Прошел год «Великого перелома» (1929), завершилась коллективизация. В начале 1930-х гг. в стране был сильный голод, особенно в Поволжье в результате суховея и на Украине. Согнанное в колхозы крестьянство не давало нужного количества зерна. Власть зависела от хлеба. Надо было срочно повысить урожайность зерновых в 2–3 года. Власть обратилась к ученым. Сталин назначил прием Н.И. Вавилова для обсуждения ряда насущных вопросов.

Отцу всех народов (Сталину) в это время пришел на ум «Великий план преобразования природы». Прежде всего он решил бороться с суховеями, которые приносили неисчислимый урон в Поволжье. Отец народов решил, что можно засадить степи деревьями, например, дубами, и они преградят путь суховеям. Для поддержки своей идеи и обсуждения проблем с зерном он и назначил прием Н.И. Вавилова. Но Вавилов не поддержал этой блестящей идеи и пытался объяснить отцу всех народов, что только в результате длительной и кропотливой селекционной работы можно создать сорта злаковых культур, устойчивых к засухе, и нельзя поднять урожайность их в 2–3 года. Это длительный процесс и требуется большой период времени.

Н.И. Вавилов родился в Москве. После завершения учебы в коммерческом училище он окончил Московский сельскохозяйственный институт, совершал экспедиции в аридные (засушливые) страны, а затем жил в Саратове, где работал профессором Саратовского университета и знал о суховеях не понаслышке. Вместо безусловной поддержки его «блестящей идеи», Отец всех народов слушал лекцию по генетике, о непонятных законах наследственности, о хромосомах. Это его очень раздражало: «Ну разве может понять этот Вавилов, выходец из новоявленных промышленников (хотя его дед был еще крепостным крестьянином), его великие начинания!» Н.И. Вавилов сразу почувствовал неудовлетворенность вождя. Об этом он поделился со своими соратниками, возвратившись из Кремля.

Вождь решил получить поддержку своей идеи у более молодого деятеля, выходца из крестьян, к тому времени уже академика ВАСХНИЛ, к стати, выдвинутого Вавиловым. Т.Д. Лысен-

ко получил аудиенцию. Речь малограмотного деятеля, ярого поклонника колхозного строя, очень импонировала вождю. Лысенко сразу пообещал в 2–3 года создать новые сорта с урожайностью в 5 раз больше, чем существующие. Идея преобразования природы – великая идея современности! Конечно, она получила горячую поддержку у этого молодого назначенного академика. «Он» хорошо запомнил этого молодого да раннего.

Сталин уже уверовал в свою гениальность и в свою миссию (по аналогии с «учителем из Назарета») – как «учителя из Тифлиса», «Учителя всех стран и народов». Он не терпел возражений. Здесь хочется процитировать исследователя тайной жизни вождя Б.С. Илизарова, так характеризующего Сталина: «Живой ум, не угасающая, а наоборот, возрастающая с каждым годом, несмотря на многочисленные болезни, любознательность, явное удовольствие, которое он получал от жизни как победитель всех своих реальных и мнимых врагов, безграничность открывающихся политических и жизненных перспектив порождали новый прилив уверенности в своих гениальных способностях. Знания Сталина становились все более обширными и универсальными. Здесь начинал срабатывать эффект лидерства, вождизма» (С. 178). И еще добавляет далее автор: «Наследственные способности, генетика – это лишь предпосылки. Если они есть, в дальнейшем многое определяют среда и собственная воля человека. Способности у Сталина явно были. Сталин, благодаря своему политическому таланту, стал единственным вождем, сверхдиктатором, он сознательно, а чаще интуитивно действовал сразу в двух направлениях: постоянно повышал свой интеллектуальный уровень и, используя механизмы репрессии, резко снижал его во всех сферах общественной жизни. В первую очередь это затронуло правящую и интеллектуальную элиту» (С. 178).

В 1935 г. Вавилов был смещен с поста президента ВАСХНИЛ. Эта вакансия вскоре предоставлена Лысенко.

1936 г. 4-я сессия ВАСХНИЛ. Противостояние двух направлений в биологии обостряется. «Практики» присваивают своему направлению имя Мичурина (после его смерти). Лысенко ловко эксплуатирует девиз Мичурина: «Мы не можем ждать милостей от природы – взять их

у нее – наша задача». Такой девиз стал девизом нового направления в биологии, названного мичуринским и непременно передовым. Каждый колхозник должен стать селекционером, у каждого колхозника в руках должен быть пинцет. Так объявлял Лысенко.

Ну а генетика должна быть отброшена на свалку истории, так как ее надо объявить буржуазной наукой. Совсем не надо ездить в экспедиции в разные зарубежные страны и собирать там разный «генетический» материал. Н.И. Вавилов стал невыездным. Да и вообще он стал уже ненужным. Выросли новые «советские» кадры. Эти кадры с успехом следили за каждым шагом Вавилова и писали на него доносы, находясь на службе в его институте. Н.И. Вавилов чувствовал сгущающиеся тучи и пытался многих ученых спасти от горькой участи. Он засылал их на разные селекционные станции, хотя те и роптали на него. Он все предвидел!

В 1938 г. в Москве должен был проходить VII Генетический конгресс под председательством Н.И. Вавилова. Но он был отменен, и, как известно, был проведен в 1939 г. в Англии, в Эдинбурге, но уже без советской делегации. Кресло председателя, предназначенное для Н.И. Вавилова, было тогда пустым.

Не так-то легко было освободиться от Н.И. Вавилова, ученого с мировым именем. Как известно, Н.И. Вавилов был основателем генетического банка культурных растений, создателем уникальной живой коллекции растений и их диких сородичей, ученым-теоретиком, создавшим всемирно известную теорию центров происхождения культурных растений и гомологичных рядов изменчивости.

Н.И. Вавилову только в 1939 г. было разрешено организовать экспедицию во вновь «освобожденные» районы западной Украины и Белоруссии. Было разрешено организовать экспедицию для выявления растительных ресурсов сельскохозяйственных культур в этих районах, для поиска диких сородичей ржи (например, экземпляров полбы, упоминаемой еще А.С. Пушкиным). Но цель этой экспедиции представлялась некоторым известным учреждениям несколько иной. Именно во время этой экспедиции и был произведен арест Н.И. Вавилова в августе 1940 г. Соратники его больше не видели. 9 июля 1941 г. после длительных допросов и

издевательств он был приговорен к расстрелу. Год он находился в камере смертников, ожидая расстрела. В июле 1942 г. расстрел заменили 20-летним заключением.

Исчезновение Н.И. Вавилова было замечено мировой научной общественностью. Группа зарубежных ученых уже во время войны просила объяснить, что случилось с академиком Н.И. Вавиловым? С этим вопросом обратился к Сталину на Тегеранской конференции У. Черчилль. Ведь Вавилов еще в апреле 1941 г. был избран почетным членом Лондонского Королевского общества. Он спросил: «Правда ли то, что Вавилов находится в заключении и какое ему предъявили обвинение?» Сталину якобы не были известны ни причина ареста, ни его местонахождение, и он дал распоряжение его разыскать.

Н.И. Вавилова разыскали в Саратовской тюрьме. Находясь там, он наивно написал несколько писем на имя Сталина, доказывая правильность его деятельности как Президента ВАСХНИЛ и директора ВИР и отрицая свою вину в шпионаже. (Вероятно, как и всем, ему предъявляли такое обвинение. Но с уверенностью я об этом говорить не могу. Я лишь вспоминаю доклад П.М. Жуковского на сессии в Москве, посвященной памяти Н.И. Вавилова, которая состоялась в конце 1960-х гг., может быть, в 1966 г., где я присутствовала). Находясь в тюрьме, правда, Вавилов получал бумагу, ручку и чернила и писал свой научный труд. Эта рукопись, как и другие, утеряна.

В середине января 1943 г. Сталину сообщили, что Вавилов находится в Саратовской тюрьме в тяжелом состоянии. Его организм сильно истощен, он уже лежит не вставая. Сталин приказал назначить к нему врача, дать усиленное питание и восстановить его силы. Врач появился в камере, но было уже поздно, ему оставалось только закрыть глаза. Николай Иванович умер 26 января 1943 г. от истощения. А между тем его семья, будучи эвакуированной из Ленинграда, тоже жила в Саратове. И его жена, не зная, что Н.И. Вавилов находится в саратовской тюрьме, постоянно передавала для него продовольственные посылки в эту же тюрьму. Там их принимали и обещали ему пересылать, сообщая, что он находится в Москве (как говорил П.М. Жуковский). Конечно, эти

посылки не доходили до адресата и попадали стражникам. Похоронен был Н.И. Вавилов, как все заключенные, в безымянной могиле. Только в период, известный под названием «оттепель», с огромными трудностями, после работы специальной комиссии были якобы обнаружены свидетели места захоронения Н.И. Вавилова. Велись раскопки и поиски. Но позднее оказалось все напрасно.

На том же заседании генетиков, проведенном в Москве (возможно, в 1966 г.), где доклад о Н.И. Вавилове делал П.М. Жуковский, было предложено увековечить память ученого и установить на его могиле памятник. После заседания мы жертвовали деньги на установку такого памятника. Потом деньги собирали по многим научным учреждениям по всей стране. Памятник был установлен, к сожалению, не на могиле Н.И. Вавилова, а у входа на саратовское кладбище на собранные научной общественностью деньги. В Ленинграде, по-моему, только после этого заседания ВИР было присвоено имя Н.И. Вавилова, но памятник ему поставить не разрешили. Партийное руководство Ленинграда разрешило поставить памятник лишь братьям Вавиловым, имея в виду и нерепрессированного академика-физика С.И. Вавилова, президента АН СССР, брата Николая Ивановича. Так распорядилась судьба...

Н.И. Вавилов был человеком уникальным. Поражала его чрезвычайная работоспособность. Он спал по 4 часа в сутки. Будучи директором ВИР, он вставал в 4 часа утра и в 6 часов уже был на вировских опытных полях в Пушкине или Павловске. Высокий, широкоплечий, энергичный, жизнерадостный. Многие его беседы с его сотрудниками состоялись на этих полях, и он всегда выделялся в их окружении своим ростом. (Об этом говорят сохранившиеся фотодокументы). Только после посещения полей он появлялся в своем директорском кабинете на Исаакиевской площади и занимался научной и организационной работой. Он вникал в работу всех отделов института, организовал прекрасную библиотеку, а научные труды института издавались на русском и английском языках.

До войны, будучи еще ребенком, живя на ул. Гороховой, я все же ходила в магазины, например, в наш молочный магазин, рас-

положенный на ул. Гоголя, около Невского. В связи с дефицитом молока я простаивала долгие очереди за ним. От нечего делать я считала шляпы на мужчинах. Тогда таких людей было очень мало. Но я часто видела высокого мужчину в мягкой фетровой шляпе. Его округлое, улыбочное лицо, огромный рост мне очень нравились. Он иногда заходил в наш молочный и покупал там что-то.... Спустя многие годы, я увидела фотографии Н.И. Вавилова, мне показалось, что я его знаю. Да, я встречала его, стоя в очереди, и всегда радовалась его темно-синей шляпе! А теперь я знаю, что это как раз был Н.И. Вавилов. Оказывается, он жил в доме напротив, там, где после войны был «генеральский» магазин. Об этом я узнала, когда там вывесили его мемориальную доску. Неужели это так? И мои детские воспоминания отметили этого человека!? (Впрочем, это желание людей приблизиться к знаменитостям, может, не миновало и меня).

Кризис ВАСХНИЛ после войны

Претворению в жизнь «Великого плана преобразования природы» помешала Отечественная война. Но она лишь задержала, но не остановила подготовку воплощения этой идеи в жизнь. После победы в 1945 г. из-за недостатка продовольствия мысли снова повернулись к биологии. Колхозно-совхозное хозяйство не обеспечивало страну продовольствием. Надо найти врага. Таким врагом были объявлены буржуазная генетика и ученые, работающие в этой области.

Уже в конце 1940-х гг. сельскохозяйственная Академия переживала кризис. Из утвержденного ранее состава – 51 член Академии – осталось только 21, преклонного возраста. В научных сессиях ВАСХНИЛ принимали участие не больше семи. Академики не принимали участия и в заседаниях Президиума, так как многие были не согласны с руководством академии Т.Д. Лысенко и с деятельностью руководимых им научных учреждений. Никто не знакомился на местах с организацией работ в НИИ и на селекционных станциях и не помогал организации нормального селекционного процесса. Селекционные учреждения получали лишь инструкции о внедрении в селекционный процесс рекомендаций

Лысенко и его сторонников. Эти рекомендации не способствовали развитию селекционных работ, серьезно подорванных во время войны, а приводили к противоположным печальным результатам: терялась чистосортность, снижались урожайность и качество зерна и т. д. Не лучше обстояли дела и в области животноводства и племенного дела.

Журналы сельскохозяйственного профиля «Агробиология», «Селекция и семеноводство», «Доклады ВАСХНИЛ», «Труды Института генетики АН СССР» были сконцентрированы в руках Лысенко, где печатались умозрительные статьи президента и его сторонников по вопросам эволюции, снабженные литературной эквилибристикой понятий марксистско-ленинской философии, и статьи, подтверждающие положения Лысенко. Лидером, овладевшим притягиванием этой философии к биологическим исследованиям, «теоретиком» «мичуринского» направления в биологии был И.И. Презент.

Во многие руководящие инстанции поступали письма ученых относительно не порядка в работе ВАСХНИЛ, невозможности публикаций статей, критикующих «теоретические» взгляды Лысенко, о препятствиях, чинимых им при внедрении в производство тех или иных культур, о порочности предлагаемых им агроприемов (посев по стерне, летние посадки картофеля и др.), о его грубости и нетерпимости в отношении ученых иных взглядов.

Однако к концу войны позиции Лысенко были поколеблены. И не только потому, что его брат остался на оккупированной территории и перешел на сторону оккупантов, и не только потому, что президентом Академии наук СССР стал брат Н.И. Вавилова Сергей Иванович Вавилов. Решающим условием стало упрочение международного сотрудничества великих держав антигитлеровской коалиции. Требовалось более тесное научное сотрудничество ученых разных стран, в том числе и биологов. Т.Д. Лысенко, начисто отвергавший достижения «буржуазной» науки, введенный в состав Президиума АН, не пользовался авторитетом среди ученых. Предстояли перевыборы этого органа и Президиум предложил исключить Лысенко из состава. Но ЦК все же настоял на своем (Есаков и др., 1991).

Критика зарубежными учеными состояния науки в СССР

В ведущих зарубежных журналах в связи с острой дискуссией ученых в СССР и появлением множества статей сомнительного научного содержания появились критические статьи, касающиеся положения биологических исследований в нашей стране. Так, в американском журнале «Science» (1944. V. 99. № 2561. P. 65–67) появилась статья Денна (L.C. Dunn), посвященная 10-летию юбилею советско-американской дружбы. В этой статье профессор Колумбийского университета, автор переведенного на русский язык учебника генетики, по которому учились советские студенты, из-за дружественных соображений ничего не писал о Лысенко и его борьбе против «буржуазной» науки, а подчеркивал высокий уровень генетики в СССР. Особенно он отметил успехи в новом экспериментальном подходе к проблемам эволюции, новые идеи при изучении хромосомных структур, происхождении мутаций и новые идеи в отношении расположения и взаимодействия генов, которые были опубликованы советскими учеными. Он отмечал, что несмотря на 3 года войны против нацизма, советские ученые с энтузиазмом продолжают работу и читают ведущие американские генетические журналы. Он указывал, что они развивают теоретическую генетику в тесной связи с запросами сельского хозяйства и медицины. Особенно он отмечал успехи биохимии. Денн отметил, что контроль и организация науки в Союзе «не убивает «научный дух». Великие личности возникли в советской биологии. Замечательные открытия сделаны и продолжают делаться даже в середине войны, – заключал автор.

Однако на эту статью Денна обрушился в том же журнале (Science. 1944. V. 99. № 2572. P. 298–299) профессор Гарвардского университета Сакс (K. Sax). Он писал, что Денн неправильно изложил положение генетики в СССР. Сакс указал на раболепие науки в СССР перед социальной и политической системой (как он выразился, философией). Автор упрекает Денна, что тот не осветил отрицательной роли Лысенко и его борьбы против генетики, который, отрицая основы этой науки, называет ее буржуазной генетикой, хотя именно он один и

формирует пути развития советской генетики; что ламаркистские взгляды Лысенко не оригинальные, не ортодоксальные, а еще более архаичные. Сакс писал, что открытие явления яровизации, которое приписывается Лысенко, было сделано очень давно в США, и этот прием был испробован во многих странах и оказался непригодным для коммерческого использования. Он писал, что советские сельскохозяйственные журналы заполнены только статьями Лысенко и его учеников. Не слышно ничего ни о Вавилове, ни о Карпеченко, ни о Навашине и о других ученых, способных создать основы российской сельскохозяйственной программы. Ученые не могут высказать своей точки зрения, отличной от официальной.

Заказная ответная статья в «Science»

Автор этой статьи сильно задел достоинство наших генетиков. В связи с этим (об этой дискуссии в мировом масштабе) А.Р. Жебрак, академик АН БССР, заслуженный деятель науки БССР, заведующий кафедрой генетики Тимирязевской академии, доктор биологических наук написал письмо Г.М. Маленкову. Реакции на это письмо долго не было, но второе письмо

попало в Управление пропаганды и агитации ЦК ВКП(б) к Г.Ф. Александрову, куда входил комитет по науке. Вскоре (16 апреля 1945 г.) А.Р. Жебрак был приглашен к В.М. Молотову, и состоялся длительный разговор о положении в генетике и ее значении для развития медицины и сельского хозяйства страны. После этого разговора изменилось отношение руководства страны к проблемам генетики. Очевидно, был разговор и о статье в американском журнале, и В. Молотов посоветовал обсудить это письмо на антифашистском комитете (!) и согласовать текст. Антифашистский комитет советских ученых обсудил проблему и поручил академику А.Р. Жебраку ответить статьей на дискуссию в журнале «Science». Статья была написана, отредактирована и переведена на английский в этом комитете и послана через Совинформбюро в журнал. Вскоре (с сентября 1945 г.) А.Р. Жебрак был утвержден на должность заведующего отделом Управления пропаганды и агитации ЦК. В этой должности, к сожалению, он проработал лишь 7 месяцев (до апреля 1946 г.). Выступая в защиту истинной генетики и против администрирования в науке, профессор вызывал сильное раздражение у лысенковцев, занявших к этому времени многие руководящие посты.



Антон Романович Жебрак с внучкой (1964).

Ответная статья А.Р. Жебрака появилась в «Science» в октябре 1945 г. (V. 102. № 2649. P. 357–358). Автор писал, что профессор Сакс неправильно дает оценку советской науки и неправильно представляет, что советская политическая философия подавляет науку в СССР и что генетика здесь развивается не свободно. Жебрак называет ряд учреждений в Советском Союзе, где проводятся прекрасные исследования по генетике, и отмечает успешные работы ряда ученых по полиплоидии ряда важных сельскохозяйственных культур. Он подчеркнул, что в стране ряд селекционеров, создавших новые сорта зерновых, были награждены правительством, несмотря на то, что они резко критиковались Лысенко.

В статье была фраза, которая касалась Лысенко. Автор писал так: «Лысенко, будучи агрономом, выдвинул ряд практических предложений, которые имели большую ценность для советского правительства. Но многие советские генетики, однако, резко критикуют его теории и его попытки пересмотреть и выбросить основные положения нашей науки. Советское правительство никогда не вмешивалось в дискуссию по вопросам генетики» (С. 357, 358). Далее сообщалось, что в стране не только ведутся работы, подобные критикуемым (Лысенко и его сторонников), но проводятся исследования и другого порядка. Перечислялись лаборатории, где ведутся фундаментальные исследования в области генетики, отмечались успехи в селекции, назывались фамилии ведущих ученых страны. Автор отмечал, что критика Лысенко основана на наивных и чисто спекулятивных заключениях и несмотря на силу напора, она не способна затруднить продвижение генетики вперед в нашей стране. Не правильно было бы сказать, как выразился автор, что Лысенко не влияет на развитие генетики, но это влияние выражается в открытых дебатах между сторонниками различных научных взглядов и принципов, а не путем политического давления.

Далее А. Жебрак отмечает, что правительство заботится о развитии науки; что, несмотря на тяготы войны, в стране открыты 4 новых академии: Академия медицинских наук, Педагогическая академия, Узбекская Академия наук и Армянская Академия наук. Что касается философии, то диалектический материализм

является основой реальным фактам и никогда не отрицает их. Поэтому философия диалектического материализма не может помешать развитию генетики. Эта философия является сильнейшим оружием в руках ученого, который до конца владеет им. Прогресс науки и культуры был решающим фактором в победах наших армий над фашистской Германией и ее сателлитами. Вместе с американскими учеными мы, кто работает в этой области в России, строим общую мировую биологию. И далее, невзирая на некоторое недопонимание основных идей нашей страны и пути развития советской науки, это недопонимание быстро рассеется, и в будущем ученые двух стран будут идти вперед в атмосфере взаимопонимания и сотрудничества.

Все же А.Р. Жебрак не стал подтверждать наличие культа личности Сталина в стране и Лысенко в биологии. Однако до тех пор действительно не было специальных постановлений правительства, но все же уже прошли преобразования в Институте экспериментальной биологии (Институт им. Н.К. Кольцова), он был закрыт. Преобразования касались и Института генетики и некоторых университетов и др. (Были проведены даже аресты видных ученых: Г.Д. Карпеченко, Г.А. Левитского, В.П. Эфроимсона, И.И. Агола, Н. Авдулова и др.). Но ведь так в действительности и усиливалось давление сторонников Лысенко на местах под флагом новой прогрессивной мичуринской биологии. Весь дальнейший ход развития трагедии в биологии подтвердил это.

Эта статья, опубликованная в «Science», впоследствии оказала недобрую услугу ее автору, поскольку спустя два года началась холодная война, а в стране развернулась новая кампания, руководимая компартией, – борьба с космополитизмом. При этом было опубликовано Постановление ЦК о «судах чести». Был проведен даже показательный июньский 1947 г. процесс по делу биологов Н.Г. Ключевой и Г.И. Роскина и вынесен им «общественный выговор».

Оргвыводы

Через 2 года после опубликования этой злосчастной статьи в «Science», используя начавшуюся политическую кампанию борьбы

с преклонением перед иностранщиной, лысенковский лагерь выступил против академика Жебрака. Первые нападки начались летом 1946 г. в журнале «Агробиология» № 5/6 (статья Презента), а потом в газетах. Сначала в газете «Ленинградская Правда» опубликована статья, озаглавленная «Борьба идеологий в биологической науке», написанная И.И. Презентом. Он обвинял академика Жебрака в низкопоклонстве перед «буржуазной антиисторической «формальной генетикой». Он называл генетику «мертворожденным убудком биологической науки». Затем в «Литературной газете» появилась статья Г. Фиша, воспевающего достижения Лысенко и громящего Жебрака. Автор привлек к подписанию этой статьи еще и литераторов (А. Суркова и А. Твардовского)! Появилась также статья и в «Правде» (И. Лаптев), критикующая А.Р. Жебрака, А.С. Серебровского и Н.П. Дубинина, написавших тоже статьи в «Science» в том же духе, что и Жебрак. Заступничество за Жебрака профессоров МГУ Д. Сабина и Н. Дубинина не помогло.

Перестановка

А.Р. Жебрак был избран академиком АН БССР в 1940 г., причем письменную рекомендацию ему давал еще Н.И. Вавилов. А.Р. Жебрак вскоре организует экспедицию в западные районы Белоруссии для изучения злаковых и других сельскохозяйственных культур. Он затратил много сил по сохранению коллекции лучших элитных сортов злаков, созданных до войны в Белоруссии. Он вывез в самом начале Великой Отечественной войны небольшое количество семян разных сортов и в эвакуации занимался их селекцией и размножением. В конце войны он привез в опустошенную страну несколько центнеров элитных семян. Селекционный процесс не был приостановлен за годы войны. Заслуги ученого были в то время высоко оценены, он был награжден орденом «Знак Почета», медалью «За доблестный труд в ВОВ» (а ранее орденами «Трудового Красного Знамени» и «Красной Звезды»).

После Великой Отечественной войны А.Р. Жебрак включился в работу по восстановлению научных учреждений АН БССР. В апреле 1945 г. А.Р. Жебрак принимает участие в работе Все-

славянского собора в Болгарии, а в мае он был в составе делегации от Белоруссии при учреждении Организации Объединенных Наций. На этом документе стоит и его подпись. В 1947 г. он избирается Президентом АН БССР и депутатом Верховного Совета Белорусской ССР. Однако после публикации этой злосчастной заказной статьи все его заслуги были забыты.

После выступлений в центральной печати 16.10.1947 г. появилось постановление ЦК Компартии Белоруссии об освобождении А.Р. Жебрака от обязанностей президента АН БССР «как потерявшего авторитет среди научной и советской общественности». На следующий день на Президиуме АН БССР был назначен разбор «дела» Жебрака. Поставлена задача – осудить А.Р. Жебрака за «антипатриотический поступок, раболепие и низкопоклонство перед буржуазной наукой». Обвинения предъявлялись в резкой грубой форме, как было положено в то время в высоких партийных инстанциях. Обсуждение шло 5 часов. Один из свидетелей такого обсуждения, врач по специальности, член-корреспондент АН БССР С.М. Мелких не смог выдержать этого зрелища и написал письмо заместителю председателя Совмина СССР К.Е. Ворошилову. Он писал, что «долг врачебной этики» заставляет его написать письмо. Он писал так: «Проф. Жебрак мужественно выслушал обвинения, признал, что совершил ряд политических ошибок, но никак не мог признать, что он, член партии с 30-летним стажем, обязанный своими научными достижениями и ученым званием советскому народу, совершил проступок против своей Родины. А под конец этот мужественный человек не выдержал, разрыдался и долго не мог прийти в себя. У него начались сжимающие боли в сердце, по всему телу пробежала дрожь... Для советского народа чрезвычайно важно сохранить работоспособность такого ученого». И далее: «Прошу оградить в дальнейшем от душевных травм, подобных только что им перенесенной». Такое обсуждение, конечно, привело к инфаркту, А.Р. Жебрак тяжело заболел.

Надо же было так довести человека! А.Р. Жебрак вообще никогда не плакал. Он был очень сдержанным, корректным человеком и на работе, и дома. Он никогда не повышал голоса, был немногословен, хотел добиться, чтобы человек

сам понял, что надо делать. А когда говорил, то говорил мягко, ровно, все доступно объяснял. Лишь единственный раз его видели в семье плачущим, когда во время войны он получил похоронку на сына. Это был очень сильный и мужественный человек.

И еще большие надвигались беды. Осведомленные люди посоветовали ему после заседания спрятаться, не идти домой, что он и сделал. Спрятал А.Р. Жебрака его верный ученик Е.И. Багреев в своем бараке в Минске. Его же квартиру в Минске посетили сотрудники соответствующего учреждения с намерением узнать, там ли он (а может быть, и увести его в места, не столь отдаленные), но хозяина не было. Эта делегация удалилась. Повторного визита, правда, не было.

Однако после публикации этой злосчастной заказной статьи в «Science» ничего не помогло, он был обвинен в космополитизме. Но тогда он еще оставался недавно избранным (1947 г.) депутатом Верховного Совета Белорусской ССР и оставался им до 1951 г. Но утешало то, что осталась его любимая работа. Он был заведующим кафедрой генетики и цитологии Тимирязевской академии.

Заступничества от Ворошилова не последовало. Спустя некоторое время А.Р. Жебрак пошел на поправку. Реабилитация его проходила в Сочи. Но запущенный маховик делал свое дело. Партком Тимирязевки просит Министерство высшего образования привлечь профессора А. Жебрака к «суду чести». Статья, напечатанная в «Правде», должна быть руководством к действию. Недолеченного А.Р. Жебрака вызывают из санатория в Москву на «суд чести» меньше, чем через месяц после инфаркта, уже 21 ноября. Проходит суд в переполненной слушателями Большой аудитории Политехнического музея. Председатель собрания, врач по профессии, заместитель министра здравоохранения И.Г. Кочергин грубо и резко задает вопросы: «Признаете ли Вы себя виновным в том, что Ваша статья... порочна по своему содержанию, а поступок является антипатриотическим, роняющим честь и достоинство советского ученого?». Экзекуция продолжилась. «Какое право Вы имели порочить честь... советского ученого (имеются в виду выражение «умозрительные» и «наивные» представления Лысенко) и замалчи-

вать мичуринско-лысенковское направление в биологии?...». Отвечать не давали, обрывали. И так далее... Под конец у А.Р. Жебрака опять начались сердечные спазмы ..., он не мог говорить. Продолжение перенесли на следующий день. На следующем заседании суда одним из обвинителей Жебрака был Н.П. Дубинин, который тоже писал статью в «Science», но в 1947 г. Его тоже предлагали подвергнуть суду чести, но С.И. Вавилов как президент АН СССР и Л.А. Орбели как академик-секретарь АН отвергли эти попытки. Присутствующие надеялись на Дубинина, что он защитит А.Р. Жебрака, но этого не случилось. Дубинин поддержал официальную точку зрения и подчеркнул, что Жебрак не разглядел в статье Сакса «желание... столкнуться между собой советских людей». Но все же в качестве заслуги он отметил, что Жебрак «в прямой форме выступил против клеветы Сакса», что «он был и остается единственным, кто вел прямую борьбу с клеветой на нашу биологическую науку» (Шноль, 2001, С. 525, 526). Дубинин одобрил деятельность суда чести и отметил, что он «воспитывает и мобилизует советских ученых. Он направляет их на борьбу против раболепия и преклонения перед иностранщиной» (Там же, С. 527).

Да, и от близких коллег можно ожидать такое. Ведь Дубинину нужно было и самому реабилитироваться! Но надо заметить, что совсем недавно, в конце 1946 г., Дубинин был избран членом-корреспондентом АН СССР, и как раз по рекомендации Жебрака.

Как обвинитель выступал и Н.В. Турбин.

Более подробно об этом терзающем душу заседании можно прочитать в книге С. Шноля (2001. С. 507–511), тогда еще студента. Но и следующий день А.Р. Жебрак выдержал. Виновным он себя не признал! Но А.Р. Жебраку вынесли «общественный выговор».

Однако борьба за оздоровление науки продолжалась и вся была еще впереди.

Царивший в Академии ВАСХНИЛ после войны застой из-за очень преклонного возраста академиков и разногласий ряда академиков с проводимой Лысенко деятельностью требовал омоложения кадров. Предстояли пересмотр устаревшего устава Академии, выборы ее руководства, выборы академиков и членов-корреспондентов, чему сопротивлялся Лысенко.

В отдел науки ЦК поступали письма о невозможности опубликовать свои статьи (например, Б.М. Завадовского) с критикой ошибочных положений Лысенко и просьбой дать указание редакциям журналов на их публикацию. В апреле 1947 г. А.Р. Жебрак вместе с С.И. Алиханяном направляет письмо А.А. Жданову, в котором указывается, что Лысенко и его последователи искажают учение Дарвина, теорию Мичурина, замалчивают взгляды Тимирязева, фальсифицируют диалектический материализм. Им «полемика, особенно устная, ведется в угрожающем тоне политического шантажа. Такой метод со стороны Лысенко и его окружения совершенно недопустим по отношению к советским ученым» (Архив. Из истории борьбы с лысенковщиной, Известия ЦК КПСС, 1991, № 6. С. 157). Туда же направлялись письма и рукописи работ Е.Н. Радаевой, И.А. Рапопорта, Д.А. Сабинина, А.А. Любищева, В.П. Эфроимсона и многих других авторов с анализом ошибок Лысенко. Позиции Лысенко пошатнулись.

Необходимость омоложения кадров.

Доклад Ю. Жданова

Работа Всесоюзной сельскохозяйственной академии за годы войны и после нее пришла в упадок. Как отмечалось, многие ее академики не посещали даже заседания Президиума, не то чтобы помогать развитию селекционных станций и селекционного процесса. Надо было омолодить и руководство ВАСХНИЛ. Омоложение началось с отдела науки ЦК. В декабре 1947 г. заведующим отделом науки ЦК ВКП(б) был назначен Юрий Жданов. Это был сын секретаря ЦК А.А. Жданова и зять самого Сталина. Ему было всего 28 лет. К этому времени он окончил химфак МГУ и уже защитил кандидатскую диссертацию. Прослушав курсы ведущих ученых, читавших лекции в Московском университете, он воспринял их идеи. Многое в высказываниях Лысенко ему не нравилось. Но он был сторонником идеи «пусть расцветают все цветы на древе науки». Он попытался примирить «классическое» направление биологии и «мичуринское». 10 апреля 1948 г. Ю. Жданов выступил с докладом перед лекторами обкомов партии общества «Знание» в здании Политехнического музея. Доклад был на тему: «Спорные вопросы

дарвинизма». Он подверг критике Лысенко за монополизм в науке, лженаучные позиции, провал его практических опытов в сельском хозяйстве. Он пытался утверждать, что нет двух непримиримых направлений в биологии, а есть несколько школ, которые вправе нормально развиваться. Он пытался отделить имя Мичурина, присвоенное Презентом и Лысенко своему направлению (т. е. работ самого Мичурина) от работ его (или их?) «последователей». Он не определял его как «новое и передовое» направление» в науке.

Об этом докладе узнали многие биологи в Москве, и 12 апреля в Доме ученых состоялся «несанкционированный» митинг ученых различных биологических специальностей. Известие о критике Ю. Ждановым работ Лысенко с воодушевлением было воспринято учеными. Однако этот доклад произвел другое впечатление в Кремле. Сразу после этого Лысенко написал письмо на имя И. Сталина и А. Жданова и пожаловался, что ему трудно стало руководить академией ВАСХНИЛ после критики Ю. Жданова. На заседании ЦК Сталин выразил неудовольствие, и указал на недопустимость того, что без санкции ЦК Ю. Жданов критиковал народного академика, главу прогрессивного направления в биологии. Ю. Жданов подвергся партийному взысканию, и ему было предложено написать докладную (объяснительную) записку по этому поводу.

Прием И. Сталиным Т.Д. Лысенко, подготовка к сессии ВАСХНИЛ

В конце мая состоялась встреча Т.Д. Лысенко с И.В. Сталиным в присутствии А.А. Жданова – главного идеолога страны в это время. Было решено подготовить постановление ЦК по вопросам биологии. А. Жданов придал биологической проблеме политическую направленность, разделив ученых на «мичуринцев» и «антимичуринцев», или попросту морганистов-вейсманистов. ЦК и ВАСХНИЛ в строгой секретности готовились к предстоящей сессии ВАСХНИЛ. Сталин прочитал доклад Лысенко, сделал правки и пометки, попросил некоторые места усилить. «Одобрил».

Для укрепления положения Лысенко были назначены по его спискам новые академики

ВАСХНИЛ (без их обсуждения и выборов) в числе 35 человек под диктовку Лысенко. За 2 дня до начала сессии ВАСХНИЛ эти списки были опубликованы в газете «Правда». Заместитель министра сельского хозяйства П.П. Лобанов председательствовал на сессии. Заместитель директора института генетики АН СССР В. Столетов возглавлял группу академиков ВАСХНИЛ в числе 47 человек, из которых 35 были вновь назначены. Он был связующим звеном между ВАСХНИЛ и ЦК и организатором сессии. О сессии ВАСХНИЛ противникам Лысенко стало известно кому за 1 день, кому за 2 дня до ее начала по принесенным повесткам, выдаваемым под расписку. Сессия началась 31 июля 1948 г.

Сессия ВАСХНИЛ 1948 г., политический характер борьбы в биологии

Я не собираюсь здесь давать анализ доклада Лысенко. Хочу только назвать разделы этого доклада и все станет ясно: 1. Биологическая наука – основа агрономии. 2. История биологии – арена идеологической борьбы. 3. Два мира – две идеологии в биологии. 4. Схоластика менделизма-морганизма. 5. Идея непознаваемости в учении о «наследственном веществе». 6. Бесплодность морганизма-менделизма. 7. Мичуринское учение – основа научной биологии. 8. Мичуринское учение – кадрам молодых советских биологов. 9. За творческую научную биологию.

Биологическая наука в руках Лысенко стала фронтом политической борьбы «передового» социалистического общества (и его «передовой» науки) и «реакционного капиталистического» (и его «метафизической, идеалистической» науки). По сути же велась борьба за приобретение материальных благ для себя и своих сторонников, за места в руководстве кафедрами, научными учреждениями, в руководящих органах науки и партии. Надо отметить, что после войны научным работникам была повышена зарплата по сравнению с другими категориями населения. Принадлежать к числу ученых стало престижно и денежно.

На сессии зал был заполнен чиновниками двух сельскохозяйственных министерств (СССР и РСФСР), передовиками сельскохозяйствен-

ного производства, зоотехниками, агрономами, экономистами, лишь небольшую часть составляли работники научных учреждений. Аудитория была мало компетентна в вопросах генетики. Выступление Лысенко поддерживалось аплодисментами, выкриками с мест: «правильно», «одобряем».

В поддержку Лысенко была организована активная группа академиков с выступлениями в русле доклада Лысенко. Это были А.А. Авакян, И.И. Презент, В.Н. Столетов, М.А. Ольшанский, П.П. Лобанов, Н.Г. Беленький и многие др. – всего 50 пролысенковских докладчиков. Во всех докладах прославлялся Лысенко, его «учение», его вклад в практику сельского хозяйства.

Восемь защитников генетики

Оппоненты Лысенко не были подготовлены к этой сессии, некоторые даже не пришли на заседание с «программным» докладом Лысенко в знак протеста против несвоевременного оповещения о сессии. Небольшая группа ученых собралась после первого дня заседаний на квартире у старейшего члена ВАСХНИЛ П.М. Жуковского, который вместе с Б.М. Завадовским, заведующим кафедрой пединститута, организатором музея Тимирязева, пересказали доклад Лысенко тем ученым, которые отсутствовали на сессии. Всем оппонентам Лысенко стало ясно, что они должны противопоставить ему достижения, полученные в своих областях науки. Но они решили не полемизировать, а доложить только научные факты. Они срочно подготовили свои доклады и записались на выступления в прениях.

Выступили на сессии как защитники генетики академики С.И. Алиханян, А.Р. Жебрак, П.М. Жуковский, Б.М. Завадовский, В.С. Немчинов, И.М. Поляков, И.А. Рапопорт и И.И. Шмальгаузен. Всего 8 человек! Им дали слово только на 5–6-й день сессии. Они защищали теорию гена, хромосомную теорию наследственности; критиковали то, что было ошибочным в ряде генетических исследований, но защищали методику своих работ. Они говорили о достижениях и перспективах этих работ и работ коллег, работающих на основе методики экспериментальной генетики. Выступал на сессии и А.Р. Жебрак. Он представил снопы новых синтезированных

видов пшениц, полученных путем удвоения числа хромосом при отдаленной гибридизации. Он получил новые виды от скрещивания дикой, устойчивой к болезням пшеницы (*Triticum timopheevi*) с культурными видами и другими видами, имеющими иные ценные свойства. Он доказывал, что экспериментальная генетика достигла великой цели – экспериментального синтеза новых видов и может приступить к созданию совершенно новых видов культурных растений. И это действительно оправдалось: в 1947 г. ему удалось совместить геномы двух видов пшениц с геномом ржи, и таким образом был создан новый злак, получивший название *Triticale* (позднее, в Эстонии, таким способом была создана новая культура – куузик – гибрид брюквы и кормовой капусты, отличающаяся очень высокой урожайностью – до 900 ц/га). Но слушатели сессии были в ажиотаже и не слышали его слов, не видели, не хотели видеть достижений и перспектив в этом направлении исследований.

Академик В.С. Немчинов, директор Тимирязевской академии, выступал в предпоследний день сессии. Его обвинили, что из академии выживают мичуринцев. Он начисто отгнул это обвинение. Он был не биологом, а специалистом по статистике. Однако он разобрался и в биологических проблемах и мужественно защищал на сессии заведующего кафедрой генетики А.Р. Жебрака и его амфидиплоиды. Доклады оппонентов Лысенко прерывались репликами, вопросами, иногда приходилось даже переходить на диалог с президиумом и с Лысенко. Выступления этих ученых вызвали большое раздражение среди «мичуринцев».

На сессию ВАСХНИЛ можно было попасть только по пригласительным билетам, и многим «немичуринцам» их не дали. В их числе был и И.А. Рапопорт, боец по натуре, кавалер 6 боевых орденов (но не получивший дважды ордена Героя Советского Союза, хотя был к ним представлен), дважды раненый, потерявший на войне глаз, но опять ушедший на фронт. Он узнал о сессии только из газет и с трудом «прорвался» на ее заседание. Слова ему не давали. Только на третий день сессии он получил возможность выступить. Он сказал, что ламаркизм в той форме, в которой его развивает Лысенко, был давно отвергнут наукой. Об этом еще говорил

Дарвин. (Например, «переделка» растений и животных не может быть произведена усиленным питанием или усиленной тренировкой. От кормления бычков шоколадом не может возникнуть жирномолочная порода коров). Он пытался также объяснить реальность существования гена, его биохимическую природу и необходимость его дальнейшего изучения. Он приводил примеры успешных исследований проблем полиплоидии и указывал на возможности использования достижений генетики в микробиологии и медицине. Он сказал, что генетика стоит на пороге величайших открытий. Его выступление было полемично, он заклеймил методологию исследований Лысенко. Это был пример мужественной борьбы за науку. А когда выступал Президент и стал в пылу полемики охаивать работы Н.П. Дубинина, он произнес: «... Когда мы, когда вся страна проливали кровь на фронтах Великой Отечественной войны, эти муховоды...» (Дубинин изучал классический объект генетики – мушку *Drosophila*)... договорить он не успел. Из первого ряда на трибуну с повязкой на одном глазу (он получил на фронте такое ранение) бросился Рапопорт, схватил докладчика за горло и спросил: «Это ты, сволочь, проливал кровь?». Душа фронтовика не выдержала. Президент всю войну был в тылу и пороха не нюхал. Это был скандал. Другие докладчики уже были осторожнее в своих выражениях. Конечно, этот инцидент не был отражен в стенограмме сессии. Лишь глухо было сказано о хулиганском поступке Рапопорта в одном из выступлений.

На сессии ВАСХНИЛ вновь утвержденная академик Е. Ушакова, призвала прекратить преподавание генетики в вузах. К.Ю. Кострюкова, как и многие другие, требовала исключить из программ вузов основы формальной генетики.

Запрет на генетику, изъятие учебников и книг

Под конец сессии Лысенко объявил, что его доклад был одобрен ЦК партии. У оппонентов Лысенко руки были связаны еще и тем, что они были членами партии. А это означало, что они должны были поддерживать решение ЦК ВКП(б): ведь тогда существовал «демократический» централизм. А это значило, что решение

ЦК было обязательно для всех членов партии. После этого сообщения несколько оппонентов выступили с отказами от своих прежних убеждений и были готовы работать в русле нового направления (П.М. Жуковский, И. Поляков, С. Алиханян). К этому же принудили и А.Р. Жебрака. Он вынужден был после сессии послать свое «покаянное» письмо в газету «Правда». Он написал: «я как член партии не считаю для себя возможным оставаться на тех позициях, которые признаны ошибочными Центральным Комитетом нашей партии». Позднее, однако, всех отрেকшихся, сняли с работы, исключили из партии.

Покаянное письмо не спасло и Жебрака. Его, конечно, сняли с работы и исключили из партии. Опять было обсуждение дела Жебрака в парткоме Тимирязевки. Здесь демонстрировались доказательства вины А.Р. Жебрака и приводились уже выдержки из протокола предыдущего года на заседании Президиума АН БССР. Следующий президент АН БССР передал протокол, где сообщалось, что: «Жебрак и теперь (т. е. 17.10.47 г.) не признает в отношении Лысенко допущенной им ошибки, он говорит, что учение Лысенко неправильное и что Лысенко через несколько лет будет пустым местом в науке, а что будет развиваться то учение, которому он, Жебрак, служит. Теории его, Жебрака, и Лысенко всегда останутся на разных полюсах». Прав, прав Шноль, уподобив А.Р. Жебрака в 1947 г. Дж. Бруно, который предпочел смерть за свои убеждения, и Галилею, которого инквизиция заставила «отречься», а потом «держаться и защищать ... мнение, после того как объявлено и определено как противное священному писанию» (Гиндикин, 1981, по: Шноль, 2001).

За борьбу против Лысенко арестовали одного В.П. Эфроимсона (Киев). В начале 1948 г. он провел глубокое исследование преступной деятельности Лысенко. Этот точно документированный труд он направил в отдел науки ЦК ВКП(б). Он произвел там большое впечатление. Лысенко разоблачен, но Сталин не изменил к нему своего отношения. Здесь хочется привести цитату Б.С. Илизарова: «На протяжении всей своей жизни он (Сталин) с бесстрашием дилетанта и безнаказанностью диктатора вторгался практически во все сферы духовной и интеллектуальной жизни общества, принуждая его усваивать собственную

систему взглядов, предрассудки, фобии». («Тайная жизнь Сталина». Вече. М., 2002. С. 173). Все остальные ему подчинились.

После сессии ВАСХНИЛ по всей стране из фондов библиотек были изъяты учебники по генетике: переводной учебник Синнота и Денна, отечественный – Гришко и Делоне как наиболее популярные курсы по генетике, переводные книги Моргана. Из фондов библиотек были изъяты также труды Карпеченко по отдаленной гибридизации, труды Филипченко, книги по теории эволюции Шмальгаузена, труды Кольцова и многих, многих других ученых. Изымались даже книги Дарвина, в том числе и «Происхождение видов»! «За что?» – спросила я мою маму, библиотекаря, сотрудника БАН. – Вступительную статью в издании написала нежелательная личность. Такие книги в небольшом числе перекочевали в спецхраны библиотек, а остальные были уничтожены. Жгли книги!

Разгром научных кадров

Сессия ВАСХНИЛ определила разгром научных биологических кадров, в основном профессорско-преподавательского состава сельскохозяйственной Академии, сельскохозяйственных институтов и университетов по всей стране. Был снят с заведования кафедрой генетики и селекции и освобожден от работы академик А.Р. Жебрак, его место на кафедре занял Т. Лысенко, въехавший в Академию под



Николай Васильевич Турбин.



Михаил Ефимович Лобашов.



Михаил Сергеевич Навашин.

Елена Николаевна
Герасимова-Навашина.

звук оркестра. В институте биохимии и биофизики была разгромлена лаборатория мутагенеза Н.К. Кольцова. Снят с работы директор Института генетики профессор Н.П. Дубинин. Оба брата – академики ВАСХНИЛ, профессора МГУ и пединститута – М.М. и Б.М. Завадовские потеряли работу. Снят с работы проректор Ленинградского университета профессор Ю.И. Полянский. Объявлены антинаучными направления работ на кафедрах генетики многих университетов. Уволены заведующие этих кафедр. В ЛГУ уволен декан биофака М.Е. Лобашов; в МГУ – декан С.Д. Юдинцев. В Москве еще до сессии умер заведующий кафедрой генетики профессор А.С. Серебровский. В МГУ уволены лучший лектор по физиологии растений Д.А. Сабинин, заведующий кафедрой гистологии Г.И. Роскин и многие др. Потеряли работу заведующие кафедрой эволюционной теории в МГУ академик АН СССР И.И. Шмальгаузен, цитолог профессор М.С. Навашин и эмбриолог Е.Н. Навашина и многие, многие другие. Везде были заменены деканы биологических факультетов университетов. На биофаке в Ленинграде новым деканом стал Н.В. Турбин, который одновременно стал заведовать кафедрой генетики. Докторская диссертация Турбина, посвященная вегетативному расщеплению томатов, была защищена им еще до 1948 г. Однако «черный»

оппонент ВАК П.М. Жуковский очень сопротивлялся ее утверждению.

Заведующим кафедрой дарвинизма ЛГУ был назначен «академик» И. Презент (не защищавший даже диссертации). И. Презент был нарасхват: он одновременно был и заведующим кафедрой дарвинизма в МГУ. Он проводил половину недели в Москве, а вторую половину – в Ленинграде. Во Всесоюзном институте растениеводства в то время директором был И.Г. Эйхфельд, занявший директорское кресло после ареста академика Н.И. Вавилова.

Результаты «чистки» научных кадров были изложены в письме министра высшего образования СССР С.В. Кафтanova в ЦК ВКП(б) в декабре 1948 г.

В соответствии с приказом № 1259 произведена проверка профессорско-преподавательского состава. По Министерству просвещения РСФСР всего освобождено от работы 41 человек, из них деканов – 7, заведующих кафедрами – 12, профессоров – 9, доцентов – 8, преподавателей – 5.

По УССР отчислено 4 чел., по БССР – 2, по Таджикской ССР и Казахской ССР – по 2 чел., по Узбекской – 1 чел., по Эстонской – 3 чел. и Литовской – 2 чел.

«Чистка» научных кадров высшей квалификации продолжилась и в учреждениях Академии

наук. Произошла смена дирекций, заведующих отделов и лабораторий. В редакциях многих академических журналов в области естествознания были произведены замены.

Безработица среди выдающихся ученых

Многие выдающиеся ученые были уволены. Работу таким специалистам невозможно было найти. Например, А.Р. Жебрак больше полугода сидел дома. Такая судьба была и у многих других ученых. Началась безработица среди выдающихся ученых страны, специалистов высшей квалификации.

М.М. Завадовский, академик ВАСХНИЛ, заведующий кафедрой динамики развития в МГУ, был уволен из университета. Он как раз в 1947 г. стал лауреатом Сталинской премии. Он ее получил за создание препарата СЖК (сыворотку жеребых кобыл), который повышал плодовитость домашнего скота, и за разработку новой методики получения многоплодия каракульской овцы (и других животных). В результате на одну овцу появлялся приплод по 2–3 (изредка 4–5) ягнят ежегодно (вместо 1). Плодовитость домашнего скота при использовании этого препарата значительно повышалась, увеличивалось его поголовье. Работы для него не было. Не было работы и для его брата профессора Б.М. Завадовского, академика ВАСХНИЛ, организатора и директора музея им. К.Е. Тимирязева, заведующего кафедрой педагогического института им. Ленина. Эти люди, как и другие уволенные ученые, обивали пороги разных учреждений в поисках работы. Однажды Лысенко их как академиков ВАСХНИЛ вызвал в свой кабинет и стал глумиться над ними. Он припомнил М.М. Завадовскому, как на сессии ВАСХНИЛ в 1932 г. он снисходительно назвал теперешнего президента не ученым, а просто практиком. «Ну, как теперь? Я не ученый? Как себя чувствуете? Где вы? А где я!». Этот диалог мне недавно пересказала Л.Б. Завадовская, их племянница, закончившая зоотехнический факультет Тимирязевки весной 1948 г.

Насидевшемуся без работы Михаилу Михайловичу Завадовскому пришлось писать письмо в ЦК с вопросом: «Что, я, лауреат Сталинской премии, получивший ее в 1947 г., теперь стал совсем ненужным?». Только после этого его

трудоустроили, дали лабораторию в 1954 г., через 6 лет после сессии ВАСХНИЛ. А Борис Михайлович не оправился от потрясения, обострилась его болезнь (диабет), он лишился ноги и вскоре (в 1951 г.) умер.

И.А. Рапопорт, конечно, был уволен с работы и исключен из партии. Он устроился на работу в геологическую экспедицию и долгие 10 лет был оторван от биологии. Исключенный из партии, он, когда ему предложили вновь подать заявление для вступления в нее, не согласился это сделать.

Н.И. Дубинин надолго покинул Москву и стал заниматься орнитологией.

Выдающийся лектор биофака МГУ, заведующий кафедрой физиологии растений Д.А. Сабинин, противник положений Лысенко о яровизации с 1934 г., заявил на Ученом совете биофака после сессии ВАСХНИЛ, что Лысенко и его последователи разрушают отечественную науку. Он также был уволен из университета и долго не мог найти работу. Только помощь И.Д. Папанина его выручила: он стал работать далеко от Москвы, в Геленджике на морской биостанции. Там он завершил работу над своей книгой «Физиология растений». Когда книга в 1951 г. была набрана, об этом узнали его враги, и весь набор был рассыпан. Сабинин не стерпел этого и застрелился.

В университетах после сессии ВАСХНИЛ были заменены программы. Студенты осваивали основы новой, «передовой» науки и приобретали умение манипулировать категориями марксистско-ленинской философии. Во многих вузах были организованы мичуринские кружки. На них студенты обсуждали статьи из журнала «Агробиология», результаты своих работ, проводимых в подтверждение правильности положений лысенко-презентовских установок. Собирали по садам и паркам желуди для последующего использования их в лесозащитных полосах. Материалы сессии ВАСХНИЛ изучали на семинарах первокурсники уже с октября, когда во всех киосках Союзпечати появились тоненькие книжечки доклада Лысенко. Уцелевшие в университетах преподаватели вынуждены были на лекциях бить себя в грудь и критиковать свои «бывшие» представления. Блестящий лектор, читающий курс «Введение в биологию» на биофаке ЛГУ, доцент кафедры дарвинизма

К.М. Завадский вынужден был каяться за то, что он до сессии считал, что внутривидовая борьба существует.

«Мичуринское» учение о воспитании (вегетативная гибридизация)

Одним из главных направлений этого учения было учение о вегетативной гибридизации. При вегетативной гибридизации, т. е. при прививках, которые проводятся как метод размножения сортов в плодоводстве, якобы возникают «вегетативные гибриды». Часть каких-то признаков подвоя передается черенку другого сорта (привоя) и возникает новое растение с полезными признаками подвоя (устойчивых к суровым условиям зимы в России). В качестве наглядного примера приводился вегетативный гибрид Мичурина Ренет бергамотный. Утверждалось, что якобы черенок яблони, привитый на грушу, становится гибридом и приобретает признаки груши – при плодоношении возникает плод яблони с маленьким «бугорком» сверху – от груши. Можно гибридизировать злаки, слепляя эндоспермы разных видов (и даже родов) злаков друг с другом. Считалось, что такими методами воспитания можно создавать новые сорта растений.

Лысенко утверждал: «Организм есть то, что он ест. Под наследственностью понимается «свойство живого тела жить, расти, развиваться. Все 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...» (Цитата из письма Лысенко в ЦК, см.: Есаков и др., 1991, № 4. С. 139). Доказывалось, например, что кормление птенца пеночки мохнатой гусеницей приводит к тому, что птенец пеночки превращается в кукушку.

«Мичуринское» учение о порождении видов

Еще одно из основных положений этого учения – порождение видов: «в недрах старого, отживающего, зарождается новое, прогрессивное». Дальше идет скачок. Таким способом

зарождается новый вид. Например, овес порождает овсюг, пшеница – рожь, бук порождает граб и т. д. Во все концы страны командировались ученые, чтобы изучить новые способы видообразования. В Ботаническом институте им. В.Л. Комарова больше всего досталось отделу морфологии, лаборатории анатомии: сотрудников посылали то в одно место, то в другое, чтобы выяснить причины «порождения видов». Обычно обнаруживалось сильное засорение полей сорными растениями, и секрет нового способа «видообразования» раскрывался. На Кавказе на бук обнаружили выросшие ветки граба. Целая экспедиция изучала это явление. Все веточки граба на бук оказались примерно на одном расстоянии от земли. В более высоком и более низком ярусе деревьев таких веточек не оказалось. Потом выяснилось: неподалеку жил егеря Карапетян, который очень любил делать прививки деревьев, прогуливаясь по лесу. Но рост у Карапетяна был невысоким, поэтому порождение другого вида и происходило у бука только на уровне его роста.

Порождение видов было обнаружено даже у хвойных. Под Ригой найдено порождение ели сосной, как сообщил журнал «Агробиология» (1952, № 5). В результате исследования этого феномена выяснилось, что, по сообщению лесника Вайвада, и в этом случае имела место просто прививка. Но автор этого открытия, доцент К.Я. Авотин-Павлов, так захотел угодить Лысенко, что через шесть месяцев после публикации своего сообщения о самопрививке сосны и ели уже стал утверждать, что это настоящее порождение видов. Фальсификация была раскрыта (см. Александров, 1992, С. 75).

Учение о «живом веществе» О. Лепешинской

В основу лысенковского «учения» порождения видов было также положено «учение» о живом веществе О.Б. Лепешинской. Оно изложено в 1945 г. в книге «Происхождение клеток из живого вещества и роль живого вещества в организме». В этой книге «доказывалась» полнота учения Вирхова (немецкого ученого 19 в. из Вюрцбурга, Германия) о том, что каждая клетка происходит из клетки. Лепешинская доказывала возникновение клеток из «живого

неклеточного вещества» такими «тонкими» опытами, как растирание в ступке гидры – кишечнополостного, водного обитателя пресных вод, родственного морским медузам, но прикрепленного к субстрату. Якобы при растирании гидры полученная суспензия «живого вещества» спустя некоторое время снова становится клеточной. При этом в этом веществе возникают клеточные стенки и в центре клетки появляется ядро. А на самом деле объясняется это следующим образом. Низшие многоклеточные организмы, какими являются кишечнополостные, обладают высокой регенерационной способностью и легко восстанавливают утраченные части организма. При таком методе растирания, каким пользовалась Лепешинская, не все клетки были растерты до конца и оставшиеся клетки быстро размножились (благо было много питательного вещества в этой каше) и восстанавливали свой организм.

Вторым объектом ее исследования были желточные шары в яйце курицы и в икринке севрюги. Это исследовалось под микроскопом. Дальше шло описание «что я видела под микроскопом». Но видеть и понимать – дело разное. Дело в том, что желточные шары – это настоящие клетки, имеющие оболочку, цитоплазму и ядро. Однако ядро невидимо из-за того, что клетка переполнена запасным белком, желточными зернами. По мере расходования белков развивающимся зародышем цитоплазма клеток становится более прозрачной и в ней выявляется, становится видимым ядро клетки. После использования всего белка эти клетки разрушаются и погибают. Лепешинская не поняла последовательность процесса и расположила стадии разрушения клеток в обратном порядке. Она выдавала этот процесс за возникновение клеток из бесструктурного «живого вещества». На основании своих изысканий Лепешинская давала рекомендацию лечить раны путем добавления в них крови. Якобы заживление ран происходит за счет новообразования клеток в добавленной крови. Этим она нанесла большой вред медицине и несчастным больным.

Перед сессией ВАСХНИЛ, в начале июля 1948 г. в газете «Медицинский работник» была опубликована статья с критикой взглядов Лепешинской. Она была подписана 30 исследователями, в том числе действительными членами

Академии медицинских наук Н.Н. Хлопиным, Д.Н. Насоновым, чл.-корр. АМН П.Г. Светловым, чл.-корр. АН СССР В.А. Догелем, проф. Ю.И. Полянским, Н. Гербельским, В.Я. Александровым, Б.П. Токиным и многими др. Но несмотря на эту критику и особенно после сессии ВАСХНИЛ это учение Лепешинской поднималось на щит. В мае 1950 г. прошло совместное заседание АН СССР и АМН СССР при участии в прениях представителей ВАСХНИЛ, на котором восхвалялись открытия Лепешинской при поддержке Лысенко. Последний утверждал, что «без признания происхождения клеток из неклеточного вещества невозможна теория развития организма». В этом же 1950 г. Лепешинская единолично получает Сталинскую премию первой степени (200 тыс. руб.). Не получившая настоящего биологического образования, ограничившаяся лишь только дореволюционными акушерскими курсами, бывшая политическая ссыльная сумела воспользоваться, не в пример другим, своим политическим прошлым. Она когда-то в ссылке жила неподалеку от Ленина и возвращалась вместе с ним из ссылки на одном судне, была «кормилицей» Ильича. А спустя некоторое время одновременно с Лениным она была в Швейцарии и обеспечивала питанием колонию русских революционеров. В свободное время, правда, посещала некоторые курсы в университете Цюриха. Критика Лепешинской в 1950 гг. воспринималась как антисоветская акция. Эта личность была и в науке воинствующим коммунистом: кто против ее учения – тот враг.

Вскоре появилась сенсация Г. Бошняна о превращении вирусов в кристаллы и наоборот. Об этом подробнее можно узнать из книги В.Я. Александрова «Трудные годы советской биологии: записки современника» (1992).

О соматическом оплодотворении

Лысенковские сторонники также развивали представление о соматическом оплодотворении у растений. Примером таких растений служили цитрусовые. Некоторые эмбриологи лысенковского направления доказывали, что пыльцевые трубки проникают в клетки тканей семяпочки и сливаются с ядрами этих клеток (Т. Васильцова). После чего происходит превращение

этих клеток в зиготы, которые развиваются в зародыши. Такое оплодотворение соматических клеток происходит якобы и у других растений. Дискуссии развертывались жаркими. Прямо на совещаниях проводились демонстрации препаратов, и маститые ученые, уволенные с работы в 1948 г., доказывали незадачливой молодежи, собиравшейся защищать или уже защитившей кандидатские диссертации, выполненные под руководством своих лысенковских шефов, ошибочность прочтения ими препаратов. Я была очевидцем такой дискуссии на эмбриологическом совещании в Москве (кажется, на втором эмбриологическом совещании в январе 1956 или 1957 гг.). Там как раз шел спор о «соматическом» оплодотворении. Молодая исследовательница О. Гаврилова, защитившая только что кандидатскую диссертацию (кажется, в Институте генетики, где директорствовал Лысенко, а руководителем был Глущенко), обнаружила пыльцевые трубки в вегетативных тканях семязпочки и уверяла, что здесь происходит оплодотворение соматических клеток семязпочки. Профессор М.С. Навашин объяснил, что исследовательница неправильно поняла эмбриологические структуры и за пыльцевые трубки приняла гифы гриба. Каждая сторона настаивала на своем. Можно было решить спор, только просмотрев препараты. На следующий день назначили просмотр этих препаратов. Но публичного просмотра препаратов не было. Препараты просматривались в тот же день в узком кругу. М.С. Навашин был прав – это были гифы гриба: они ветвились и имели перегородки. Вместе с диссертанткой был посрамлен и ученый совет Института генетики под руководством Лысенко, где проводилась эта работа. Пришлось писать другую диссертацию.

О многоотцовстве

К таким же артефактам относились и представления Н.В. Турбина 1948 г. о многоотцовстве, о чем я упоминала в начале. Как получились у него такие результаты? Прежде всего исследователь должен сам проводить свои эксперименты и быть предельно честным. А у нас было заведено, что руководитель может только давать задания и не проводить сам опыты. Турбин дал задание своей лаборантке провести

скрещивания томатов и опылять выбранный сорт пылью 2 сортов. Один из отцовских сортов имел (к примеру) красный округлый плод, а другой был желтым и удлиненным. Получилось потомство с красными удлиненными плодами. Значит, проявились признаки обоих отцов. Но в опыт был взят уже гибридный сорт томатов, в потомстве которого выщеплялись растения с признаками, как и у второго отцовского сорта. Вот и все. В опыте использовался генетически нечистый материал. Да потом старательные лаборанты чуть-чуть «подправили» результаты, подтянули к тому, как должно быть (по-лысенковски). Такого же плана получились данные по многоотцовости у редиса, эксперименты проводились аспиранткой-красавицей Е. Заливской при помощи той же лаборантки.

О наследственности

Сенсации в стане мичуринцев появлялись одна за другой. После «открытия» Лепешинской «живого вещества» утверждалось, что наследственность не связана с хромосомами, а каждая капелька, каждая частичка живого вещества несет в себе наследственность. К.Ю. Кострюкова доказывала нестабильность числа хромосом у разных видов. Лепешинская продолжала давать советы: она якобы установила механизм омоложения организма. Омолодиться можно, погрузившись в раствор соды. По этому поводу в среде «морганистов» (или физиков и лириков) появились стихи, лишь одну строчку из них я помню: «Старушка древняя пришла, щепотку соды принесла...». К сожалению, память не сохранила продолжения, а записей того, что однажды я услышала, к сожалению, не вела.

Удивительное дело, все появившиеся невероятные открытия сразу становились сенсациями, объявлялись достижениями передовой советской науки, противопоставлялись «буржуазной» науке и непременно поддерживались чиновниками всех рангов, несмотря на протесты ученых. Такой порядок насаждался сверху: наука должна быть классовой.

Сталин в это время был сверхвсесильным. Ни одно решение не обходилось без него. Он поддерживал Лысенко и это учение. По сведениям, обнародованным в телепередаче

В. Вульфа от 25 ноября 2007 г., мне стало известно, что (по сообщению В.А. Драгавцева) оказывается, еще в юности Сталин увлекался идеями Ламарка и в местной газете он написал о нем 4 статьи. Именно ламаркистские взгляды Лысенко о наследовании приобретенных признаков ему очень импонировали. Еще раз хочется сослаться на исследователя тайных мыслей Сталина и привести его цитату. «Став благодаря своему политическому таланту единственным вождем, сверхдиктатором, Сталин сознательно, а чаще интуитивно действовал сразу в двух направлениях – постоянно повышал свой интеллектуальный уровень и, используя механизмы репрессии, резко снижал его во всех сферах общественной жизни. В первую очередь это затронуло правящую и интеллектуальную элиту» (Илизаров, 2002, С. 178).

Кафедра генетики

Между тем шли годы. Подрастали «мичуринские кадры». Будучи заведующим кафедрой, Н.В. Турбин читал курс генетики для всего 3-го курса биофака ЛГУ им. А.А. Жданова. Читал лекции Турбин красиво, с энтузиазмом и громко. Но слушать их было трудно. Н.В. Турбин не любил пауз, возникающих иногда между произнесенными словами. Эти паузы он заменял своим протяжным э-э-э-э, произносимым очень громко. Поэтому в 133 аудитории во время его лекций надо было садиться как можно дальше от лектора. И то возникало, как я понимаю, запредельное торможение, и я засыпала, как ни старалась записать лекцию. Ведь еще не было учебника и эти конспекты особо были нужны. Странное дело, это были единственные лекции, где такое со мной случалось. В 1950 г.? типографией ЛГУ был издан его учебник по генетике («мичуринской») – основной учебник для университетов и сельскохозяйственных вузов (образец лысенковского мракобесия). Я закончила кафедру генетики (1953 г.). Тема моего диплома была посвящена садовой землянике. Я уже три года работала с этой культурой. Проводила скрещивание разных сортов, выращивала из семян сеянцы, создавали вместе с руководительницей коллекцию земляник. Моей руководительницей курсовых и дипломной работ была к.б.н. Т.С. Фадеева, которая еще когда я была на втором кур-



Татьяна Степановна Фадеева.

се, взяла меня к себе «под крыло», и мы вместе стали заниматься земляникой «для души». Самое главное, чему научила меня Т.С. Фадеева – это очень внимательно относиться к своим опытам, точно обсчитывать результаты измерений и быть честной. А ведь не так уж и плохо потом получилось: она выявила законы наследования ряда признаков у разных видов дикорастущих земляник, я – у культурной. В результате в обеих диссертациях (у Т.С. Фадеевой – в докторской «Сравнительная генетика рода *Fragaria*», защищенной в 1968 г.), а у меня – в кандидатской по межсортовым скрещиваниям садовой земляники (1957) сами собой опровергались положения сторонников Лысенко. Материалы докторской диссертации Т.С. Фадеевой были столь значительны, что их включил в свой учебник генетики (изданный в 1963 г. в издательстве ЛГУ) М.Е. Лобашов, вернувшийся в университет на кафедру генетики и селекции ЛГУ в 1957 г. Это был первый настоящий учебник генетики, выпущенный в СССР после сессии 1948 г. По нему впоследствии долго учились студенты. Но это все было потом.

1953 г.: аспирантура, руководитель Н.В.Турбин

Обсуждение распределения студентов было почти в траурные дни весны 1953 г. Одна заявка

пришла из БИН на аспирантскую единицу, но не было определено, в какой отдел. Я решила туда сходить и узнать, какие там есть отделы. Я обошла все здания, расположенные в Ботаническом саду, прочитала названия: отделы систематики высших и низших растений, морфологии, геоботаники, музей, есть даже физиология растений, но нет же отдела генетики! Я без генетики не могу. Отказалась. В ВИР нас не брали – ни одной заявки не дали. Но выход нашелся.

Ко времени окончания моей учебы в университете заведующего нашей кафедрой Турбина пригласили возглавить Институт биологии АН БССР. Кафедра меня рекомендовала в аспирантуру этого института в Минске. Моим руководителем стал Н.В. Турбин.

Н.В. Турбин разрешил мне продолжить работу по землянике. Схема опытов была задумана мной для проверки положений «мичуринской биологии». Предполагалась разная реакция сортов на использование в опылении пыльцы 3 разных сортов и их смеси. Предполагалась разная наследственность у цветков первого, второго и третьего порядка (раз они имели разную интенсивность питания). Интересно, какие будут результаты при скрещивании однополых (женских) сортов с обоеполюми. Прошло три года. Шеф не мешал работе и не вмешивался в нее, не давил на меня за то, что мои результаты не вкладывались в «мичуринскую» схему. Я была признательна своему руководителю за это (вообще, откровенно говоря, и обсуждений работы в течение года не было). Я только писала каждый год отчеты. Он занимался организацией отдела генетики и другими делами института.

Но Турбин продолжал слыть воинствующим «мичуринцем», хотя на него пал выбор ботаников сделать первый шаг и развернуть критику взглядов Лысенко (1952). Об этом я коснусь несколько позже. Но хочется здесь отметить, что, вероятно, общение с высококвалифицированной ботанической средой БИН (где он был членом редколлегии «Ботанического журнала» после 1948 г.) и обсуждение общебиологических проблем оказало влияние на самого Турбина, и он более критично стал подходить к восприятию «теоретических» построений Лысенко. Он много работал с литературой и, проанализировав новые зарубежные генетические материалы,

в 1954 г. для сотрудников Института биологии АН БССР прочел цикл лекций о современном состоянии генетики за рубежом и о задачах, стоящих перед генетиками. В одной из лекций он рассказал о работах А.Р. Жебрака, очень высоко их оценил и пожелал ему больших творческих успехов в дальнейших исследованиях. Как странно: только 7 годами раньше он громил защитников «формальной» генетики на сессии ВАСХНИЛ и Жебрака на «суде чести»...

Трудности работы

Моя работа по теме диссертации шла своим чередом. Она была связана не только с трудностями работы с этой культурой, не только с большими физическими усилиями по прополке вручную 12 соток коллекции разных сортов земляники и выращиванию нескольких сот гибридных сеянцев, из семян, полученных от межсортовых скрещиваний (по их посадке в парники, пересадке на гряды и прополке). Но прежде всего, это было связано с трудностями сохранения этого материала от любителей полакомиться вкусными и сочными ягодами. Нападали на посадки и взрослые, и дети. Начиная со сторожей, охранявших Ботанический сад АН БССР, и милиционеров, наблюдавших за порядком в саду, посетителей сада и кончая детьми директора Ботсада, проделывавшими лазы в заборе, отграничивавшем частные владения директора от гибридного участка. После первого года такой работы в нормальном состоянии (пригодном для использования в будущей работе) у меня осталось только то, что сохранилось в зафиксированном виде в пробирках, да тепличные сеянцы. Осенне-зимний период был посвящен освоению цитозембриологической методики и приготовлению препаратов. Поскольку для этой работы в Минске не было еще условий, Турбин договорился с руководством кафедры генетики ЛГУ, и мне выделили место на кафедре для проведения этих работ. И я опять на всю зиму оказалась дома, в Ленинграде, где условия жизни были значительно более подходящими, чем в аспирантском общежитии АН в Минске (на верхнем этаже главного здания, в одной комнате с 4 аспирантами).

Я плодотворно работала в 1954–1956 гг. на кафедре генетики ЛГУ по 12–15 часов в день,

готовя эмбриологические препараты и получая консультации от сотрудников (в основном от Т.Ф. Поляковой) и лаборантов кафедры. Кстати говоря, Т.Ф. Полякова была руководителем всех эмбриологических исследований на кафедре. К этому времени уже защитила свою кандидатскую диссертацию по клеверу болгарка Ольга Василева, в которой была большая глава по эмбриологии. Здесь же работала по эмбриологической части дипломной работы командированная из Перми студентка, затем поступившая в аспирантуру ВИР, ставшая позднее доктором биологических наук и заведующей лабораторией цитологии ВИР Л.И. Орел.

Мне определили рабочее место в большой угловой комнате справа на втором этаже здания кафедры, выходящей окнами на университетскую галерею. В этой комнате днем появлялся профессор кафедры П.В. Макаров и постоянно работали несколько аспирантов. В это время заканчивала свою диссертационную работу И.И. Кикнадзе (позднее доктор биологических наук), которая приносила с собою уже пачки напечатанных на машинке листов рукописи диссертации и занималась их правкой. Здесь же работала над темой по репродукции миноги замечательная труженица Л.А. Чубарева (впоследствии доктор биологических наук, ставшая заведующей лабораторией цитологии в ЗИН). Она прекрасно рисовала и свое исследование сопровождала великолепными цветными рисунками эмбриологических препаратов ооцитов на разных стадиях развития. Эти рисунки делались ею кисточкой акварельными красками, поскольку она изображала красиво окрашенные несколькими красителями цветные препараты. В эти рисунки она вкладывала всю душу. Они были очень точными и изящными. К тому же Л.А. Чубарева (ранее Кориневич) имела прекрасный голос и была солисткой нашего университетского хора под управлением Г. Сандлера. Вечерами было особенно приятно работать, так как, проводя микроскопирование препаратов и их рисуя, она тихонько напевала своим глубоким сопрано. Работа спорилась. Мы долго засиживались вечерами. И однажды даже не заметили, что на улице ураганный ветер и началось сильное наводнение. Штормового предупреждения мы не слышали. Дойдя по университетскому двору до ворот к Неве, мы увидели, что вода уже вышла на тротуар. Пришлось возвращаться назад к

другому выходу. Здесь мы расстались, поскольку Л.А. Чубарева шла домой на Васильевский, а я мимо клиники Отто к Дворцовому мосту. Общественного транспорта не было, все же можно было выйти на мост, не замочив ног. Пройдя Дворцовый мост, я остановилась, так как вода бушевала на тротуаре и к Дворцовой площади было не пройти, да и на ней была вода. Однако было жутко, но красиво. В это время около Адмиралтейской набережной стоял английский корабль, весь освещенный ярким светом (был визит английских моряков), а вдоль домов по набережной пробирались отряды спасателей, вода здесь была уже выше колен. У меня с собой был фотоаппарат, и мне удалось сделать один снимок, правда, пленка была слабой чувствительности для этого случая. При выезде с моста случайно остановился автобус и взял собравшихся здесь путников. Но это так, лирическое отступление, яркое воспоминание.

Институт биологии АН БССР

Так из-за особенностей объекта – сладкой культуры земляники – я неожиданно стала эмбриологом. Конечно, из-за того, что я работала не в Минске, некоторые сотрудники института роптали. Но Н.В. Турбин знал, что делал. Он понимал, что без специального оборудования и техники невозможно проводить подобные работы. Н.В. Турбин доверял мне и полагался на рекомендацию кафедры. Он знал, что я не буду терять время даром. В Институте биологии отдел генетики постепенно разрастался. Там работали Палиловы, Анна Николаевна и Анатолий Иванович, защитившие свои кандидатские диссертации еще в ЛГУ. Туда была принята на работу после защиты диссертации аспирантка нашей кафедры красавица Елена Заливская, дочь Заливского, известного ленинградского цветовода, работавшего с лилиями и создавшего много новых сортов. Появились также и местные аспиранты – В.С. Бормотов и В.В. Володин, значительно старше меня. Прежде всего, Н.В. Турбин захотел объявить о начале работ в области генетики в АН БССР и издать, пусть хоть и небольшую, книжку трудов. Мой письменный отчет первого года аспирантуры Н.В. Турбин самолично разделил на ряд разделов и привез в Ленинград, сказал: «Это будет 3 не-



Группа сотрудников Института биологии на опытном участке Ботсада. Минск, 1957 г. Слева: О.О. Кедров-Зихман, В.Г. Володин, М.П. Солнцева, И.Н. Рахтеенко, Н.В. Турбин, 4-я от него Л.В. Хотылева.

большие статьи. Посмотрите их. Я их помещу в рефераты работ нашего института. Они уже в типографии». Я прочитала эти статьи и мне показалось, что в таком виде они будут непонятными. Я срочно их переделала, дополнив пояснениями и, перепечатав их, не указывая авторов, отдала шефу. Он уехал с ними в Москву. Но ведь статьи уже в типографии! А вдруг их напечатают непереработанными! Я посылаю телеграмму в Минск. «Задержите публикацию статей Солнцевой до приезда Турбина». Приезжает в Минск Турбин. Ему докладывают, что работа над рефератами прекращена. Почему?! Н.В. Турбин так торопился их издать! Так была телеграмма Солнцевой! Подать ее сюда! Принесли телеграмму. Так тут сказано, что только задержать работу со статьей Солнцевой! – «Надо уметь читать, что написано». Был суровый разговор с сотрудниками. Мне не попало за телеграмму. Об этом Н.В. Турбин

даже никогда и не вспомнил. Статьи эти оказались только под моей фамилией. Н.В. Турбин даже не захотел стать их соавтором, хотя у него было полное право на это. Это было необычно и очень благородно с его стороны. Так появились мои первые публикации.

Начинался новый полевой сезон. Я с ужасом думала о том, как я смогу защитить мои посадки от воров. И опять на помощь пришел мой руководитель. Турбин договорился с руководством селекционной станции «Люшица», и на следующий год я смогла проводить свои опыты на коллекционных посадках земляники этой станции. Это было спасение. Мне не надо было заниматься постоянной ручной прополкой. Это проводилось с помощью техники. Я сосредоточилась на проведении скрещиваний и анализе их результатов. Работе моей всячески способствовал заведующий отделом ягодников, прекрасный человек и отличный селекционер

А.Н. Волузнев. Но и тут бывали потравы. Нападали на ягоды, находящиеся в изоляторах – они раньше созревали и их удобнее собрать в охапку. В каждом изоляторе их было много. Были мои горючие слезы, когда я, еще не доехав на автобусе двух остановок до моей, увидела на дороге разбросанные изоляторы. В панике я пришла на разоренный участок. Что тут поделаешь! – Слезы. Пришлось исключить ряд вариантов скрещивания из опытов.

Но молодость есть молодость. Не в сезон работы с земляникой я любила играть в волейбол. Благо игровая площадка была устроена под окнами нашей лаборатории. В обед и после работы я – там. Мы организовали женскую волейбольную команду. Потом выступали на соревнованиях. И, представьте, мы заняли третье место среди производственных коллективов города, получили разряды. Конечно, и в этом случае были недовольны более маститые сотрудники: аспиранты слишком много зря тратят время не на работу, а на ерунду. Через год к нашему коллективу присоединилась новенькая, очень хорошо играющая разрядница (чуть ли не 2-го разряда), сотрудница института, защитившая уже свою кандидатскую диссертацию в Москве и принятая на должность старшего научного сотрудника в наш отдел генетики. Это была Л.В. Хотылева (тогда Кедрова-Зихман). Да, да, Л.В. Хотылева, которая позднее в 1971 г. сменила Турбина на посту директора после его отъезда в Москву, ставшая потом академиком АН БССР. Попреки в том, что мы играем в волейбол как-то прекратились. Это были самые яркие воспоминания этого периода молодости, кроме работ в колхозах на картошке. А в деревне, за городом, во время сельхозповинности, по вечерам я пыталась на безоблачном звездном небе разглядеть огоньки только что запущенного первого спутника. Однако спутника я так и не увидела ни разу.

Знакомство с А.Р. Жебраком

Мое знакомство с академиком А.Р. Жебраком состоялось на одном из заседаний в Академии наук БССР в небольшом зале на втором этаже центрального здания поздно осенью или зимой (в декабре?) 1954 или 1955 гг. По инициативе Н.В. Турбина этот ученый был приглашен в институт и решил рассказать сотрудникам о результатах

своих опытов по вегетативной гибридизации горохов. По представлениям лысенковцев, вегетативная гибридизация должна была изменить наследственные свойства потомства прививаемых сортов. А.Р. Жебрак разработал специальную методику прививки разных сортов гороха (в «расщеп»). Эти опыты по прививкам гороха были произведены А.Р. Жебраком вместе с сыном на балконе своей квартиры в Москве. (Провести широкомасштабные эксперименты было нельзя, так как не было у него экспериментального участка земли). Изменить законы наследования признаков у гороха этим способом (вегетативной гибридизацией) не удалось. Опыт примерно состоял в следующем: на стебель желтосемянного гороха прививался (сращивался) зеленосемянный. Затем цветки «зеленосемянных» частей растений опылялись пыльцой «желтосемянных». Получались все семена в стручках желтыми. Все эти желтые семена вновь высевались и их цветки опылялись пыльцой зеленосемянных растений (анализирующее скрещивание). Потомство от этих скрещиваний имело семена, распределяющиеся по цвету: желтых – 3, зеленых – 1 (отношение гомозигот и гетерозигот было: 1 желтый гомозиготный – доминантный, 2 желтых гетерозиготных и 1 зеленый гомозиготный – рецессивный). Прививки не изменили наследование признака окраски семядолей гороха. Меня этот доклад озадачил. Я задала вопрос: «А как же у яблони? Я сама видела «пупырышек» от груши у плода Ранета бергамотного.» Я ездила на сельскохозяйственную выставку в Москву, где выращивались и деревья этого сорта. Там был устроен мичуринский участок, где были посажены яблони мичуринских сортов. Антон Романович ответил, что у ряда сортов яблони такой признак тоже встречается, например, у Штрейфлинга.

Доказать отсутствие вегетативной гибридизации при прививках, идею которой развивал И.Е. Глушченко, было бы большой победой генетиков над лысенковцами. Опыты Жебрака это доказали. Проверка опытов Глушченко проводилась и за границей. Так, в ГДР (причем на тех же объектах исследования – томатах) обширные работы были развернуты в Гатерслебене (тогда Карл-Маркштадте) под руководством президента Академии сельскохозяйственных наук Ганса Штуббе. Его аспирант Хельмут Бёме сначала появился в Москве в Институте

генетики у Глущенко с просьбой принять его на стажировку для проведения опытов по вегетативной гибридизации. Но Глущенко отказал ему в этом. По сообщению Т.С. Фадеевой, в 1953 г. проф. Штуббе направил в Ленинград к Н.В. Турбину аспиранта Х. Бёме, который хотел заниматься вегетативной гибридизацией. Однако Турбин предложил ему другую тему, поскольку в это время на кафедре никто не занимался этой проблемой, да и не было условий для этой экспериментальной работы (а сам Турбин уже готовился к переезду в Минск). Аспирант неожиданно уехал, никого не предупредив об этом. Позднее выяснилось, что он занялся этой работой дома. Ни в одном случае при прививках не была обнаружена передача приобретенных признаков семенному потомству. (Об этих опытах А.Р. Жебрак был хорошо информирован). Результаты этих работ были опубликованы в Германии в 1954 г., а в начале 1955 г. уже были изложены в кратком виде в «Ботаническом журнале» Д.В. Лебедевым с выводами о том, что исследования вегетативной гибридизации, предпринятые в течение ряда лет и на обширном материале, не выявили существования этого явления.

Н.В. Турбин и А.Р. Жебрак

Уже одно то, что Н.В. Турбин пригласил из Москвы раскритикованного в 1948 г. ученого прочитать этот доклад, многое значило. В голове Турбина за годы после 1948 г. много что передумалось. Он начал задумываться над созданием всесоюзного журнала «Генетика». Ему очень хотелось, чтобы этот журнал выходил в Минске. Он сам упорно изучает математику, статистику и популяционную генетику. Очевидно, в это время началось обсуждение Турбина и президента АН БССР В.Ф. Купревича возможности организации отдела полиплоидии в рамках Института биологии. Мне кажется, Турбин чувствовал свою вину перед Жебраком, участвуя в «суде чести», и старался этим ее загладить. В 1958 г. такой отдел был создан. Позднее в институте появился П.Ф. Рокитский, автор книг по вариационной статистике, настольных книг каждого генетика. Да и раньше на своей кафедре в ЛГУ Н.В. Турбин не всех «морганистов» уволил. Он оставил такого верного «морганиста», как доцент В.С. Федоров. Тогда было неизвестно, что В.С. Фе-

доров ранее работал с Н.И. Вавиловым и имел хорошую школу. Он появился на кафедре генетики для «укрепления» кадров после сессии 1948 г. Направившие его лица и не знали, у кого он учился. Я наблюдала, что уже в 1949 г. его студенты обрабатывали материалы разных видов горохов (по-моему, использовался и абиссинский крапчатый). Во время практических занятий и другие студенты, как и я, лущили этот горох и вели записи результатов. Но у большинства студентов было отвращение к горохам – так воздействовала на нас пропаганда. Многие студенты предпочитали работать с иными культурами.

Более того, на этой кафедре генетики, мне кажется, единственной в Союзе, был сохранен как факультатив курс формальной генетики для студентов 4 курса, специализирующихся по генетике (1952). Его, правда, с критикой читал В.С. Федоров. Иногда заведующий кафедрой проводил инспекцию этих лекций, слушая занятия в рядом расположенной комнате, чуть приоткрыв дверь. Но все же это было большое достижение – сохранить для студентов курс формальной генетики. Это была огромная заслуга Турбина. Однако потом нас освободили от сдачи зачета по этому курсу. Наверное, посчитали неудобным в дипломы вписывать курс «формальной» генетики, как тогда ее называли. Да и студенты, будучи легкомысленными, стали просить освободить их от необходимости сдавать зачет по столь критикуемой дисциплине. С этим согласился и деканат.

Но в аспирантуре в 1954 г. Турбин велел мне, впервые в Белоруссии после 1948 г., сдавать кандидатский экзамен по «формальной» генетике. Правда, на экзамене он с пристрастием выяснял, знаю ли я работы столпов «мичуринской» биологии. Экзамен я все же сдала на «5».

А.Р. Жебрак в Фармацевтическом институте

Как мне потом стало известно, только спустя полгода после сессии 1948 г. и увольнения с работы А.Р. Жебраку удалось получить место (по рекомендации П.М. Жуковского) в Фармацевтическом институте. До этого Жуковский там работал, но ушел оттуда в связи с переездом из Москвы в Ленинград. Его направили руководить ВИР). Хотя это не продолжение его работы, но все же ботаника. Он освоил новую специальность. А.Р. Жеб-

рак стал читать курс ботаники (вкрапывая в него и сведения по генетике). В 1957 г. издается его книга «Полиплоидные виды пшениц», в которой изложены принципы работы по отдаленной гибридизации злаков, показаны способы получения фертильных гибридов с помощью удвоения числа хромосом при последующей обработке прорастающих семян колхицином. Эта книга, знакомя с результатами обширных экспериментов по получению высокополиплоидных видов пшениц, и даже новых видов, не существующих до тех пор в природе, сыграла большую роль в развитии генетики в Союзе. Мне удалось наблюдать, как работал А.Р. Жебрак в это время. Вставал он в 4 утра (сказывалась, вероятно, привычка детства – рано выгонять скот на пастбище), сразу садился за стол и работал с рукописью до 8.30. Завтракал и ложился отдохнуть (продолжить сон). В 10.30 уезжал на кафедру. В 6 часов возвращался, обедал, опять удалялся в свою комнату и садился за стол поработать. В 10 вечера был вечерний ужин (чай) и затем сон. Очень скоро А.Р. Жебрак сдает в издательство свой учебник «Ботаника» (для фармацевтических институтов). В свет он вышел в 1959 г. Эту книгу он подарил моей трехлетней дочке с дарственной надписью и с пожеланием его внучке стать ботаником. Этот учебник я оценила, когда выросла моя дочь. Он очень пригодился ей для подготовки к вступительным экзаменам на биофак университета. Компактный, лаконичный, прекрасно иллюстрированный, он легко усваивался абитуриентами.

Вместе с Антоном Романовичем в Фармацевтическом институте работал В.В. Сахаров. Это специалист по полиплоидной гречихе, работавший также методом колхицинирования. Колхицин – это алкалоид, который вызывает сокращение хромосом (уменьшение их размеров) и во время деления клетки производит разрушение веретена деления. В результате возникает клетка с удвоенным числом хромосом – полиплоидная клетка. В те времена это вещество было под запретом как вещество, используемое «морганистами». Купить его в магазинах «Химреактив» или заказать по линии «Академнаба» было невозможно. Получали это вещество из луковичного растения Колхикум. Отсюда и его название. На небольшом огороде фарминститута эти ученые выращивали колхикум и, выжимая

сок из луковиц, добывали небольшое количество колхицина, так необходимого для их работы. При экскурсии на лекарственный участок Фармацевтического института с А.Р. Жебраком были показаны эти деланки, и я поняла, что растения будут использованы для этой цели, по крайней мере я тогда так поняла. Правда, Э.А. Жебрак теперь назвал это из области моей фантазии: основная трудность в получении алкалоида из этого луковичного состоит в несовершенстве нашей технологической очистки этого препарата. У А.Р. Жебрака всегда был колхицин. Я получала его лично из рук Антона Романовича. У него были его запасы, привезенные еще из Америки.

Спротивление идеям Лысенко в Питере. Ботанический институт. П.А. Баранов

Спротивление идеям Лысенко–Презента несмотря ни на что нарастало. Этим центром сопротивления был Ленинград. Ленинград накапливал силы в борьбе с лысенковщиной. Еще в 1951–1952 гг. был ряд скандальных «дел» в ЛГУ с И.И. Презентом. Особо преданных студенток мичуринского отделения он пытался склонить к сожительству, а во время экзаменов он укладывал свои руки на колени особо понравившимся девушкам и не отпускал, пока шел весь экзамен. Особо красивые аспирантки кафедры дарвинизма просились на другую кафедру, хотели сменить руководителя и доказывали, что данная им тема невыполнима. Для спасения престижа биофака некоторых аспиранток перевели на кафедру генетики. А И.И. Презента удалили от общения со студент(к)ами – его уволили из ЛГУ. Он остался в МГУ, где усиленно развивалось учение Лысенко. Развивалось и его учение о стадийном развитии растений: стадия яровизации*, световая стадия... И больше стадий что-то не получалось, хотя физиологи старались и в них произвести много других подстадий. Кафедру в МГУ, ведущую работы по этой тематике, возглавляла Ф.М. Куперман.

* Яровизация, оказывается, в нашей стране была открыта не Т.Д. Лысенко, а его папой – Д. Лысенко, когда он прятал свою озимую пшеницу от продрозверстки, зарыв ее в землю на всю зиму. Всю зиму она яровизировалась. Посеяв ее следующей весной, он получил хороший урожай пшеницы, чем удивил соседей (см. Шноль, 2001).



Выдающиеся цитоэмбриологи России Е.Н. Герасимова-Навашина, В.А. Поддубная-Арнольди, П.А. Баранов, М.С. Яковлев, И.Д. Романов, М.С. Навашин.

В Ботанический институт в Ленинграде постепенно были приняты на работу неугодные московскому руководству ученые, уволенные после сессии 1948 г. Благодаря хлопотам директора института академика П.А. Баранова, в Ботаническом институте появились Навашины, они переехали из Москвы. Проф. М.С. Навашин стал заведовать группой цитологов в отделе морфологии и анатомии (впоследствии он стал заведующим отделом цитологии), и в этом же отделе работала Е.Н. Герасимова-Навашина. Елена Николаевна – ведущий эмбриолог страны, специалист в области цитологии и эмбриологии оплодотворения. В 1951 г. в этом институте она защитила докторскую диссертацию, которая стала классикой эмбриологии и вехой в изучении этого процесса у растений. Тем не менее я помню, как этих ученых принуждали писать статьи о «живом» веществе совместно с М.С. Яковлевым, заведующим лабораторией эмбриологии, как им приходилось критиковать «бывшие» свои убеждения. Чтобы сохранить

работу, им приходилось делать доклады на философских семинарах. Им надо было изощряться и применять философские категории к результатам собственных исследований. В этом же институте стал работать прекрасный цитофизиолог В.Я. Александров, изгнанный с прежнего места работы за критику работ Лепешинской. С огромным трудом ему удалось получить в Академии наук разрешение на прием на работу в Ботанический институт. Позднее он организовал здесь лабораторию цитоэкологии и долго ею очень плодотворно руководил. Но травма, полученная в период гонения на биологию, в том числе и цитологов, осталась у него на всю жизнь.

По прошествии многих лет и по просьбе друзей – ботаников и историков биологии – он написал воспоминания об этом периоде культа в биологии. Они были изданы в 1991 г. Это одна из лучших книг подобной серии, привлекающей к себе внимание современных работников науки.

Но вернемся в 1960-е годы. В Ботаническом институте появились и другие ученые, изгнанные из разных учреждений, например, Ф.Х. Бахтеев, пришедший из ВИР. Ученым секретарем стал Д.В. Лебедев, который отличился на обороне «Невского пятачка» во время Великой Отечественной войны. Он окончил кафедру генетики ЛГУ и после войны написал кандидатскую диссертацию, но защититься ему не дали. Его считали морганистом. Он нашел работу только в библиотеке Академии наук. Но и тут он подвергся гонениям. Его вытесняли даже из библиотек, где он работал: сначала из библиотеки Академии наук, где он был заведующим сетью библиотек, а затем и с заведывания библиотекой БИН. Только в Ботаническом институте он занял подобающее ему место. Именно он был автором выступлений в «Ботаническом журнале» против Лысенко. Директор института академик АН СССР П.А. Баранов организовал и возглавил лабораторию полиплоидии. В качестве ученого секретаря института он утвердил Д.В. Лебедева, а затем перевел его в свою лабораторию.

Нельзя не отдать должного и не высказать своего восхищения в отношении деятельности П.А. Баранова как директора. Это был энергичный, вдохновенный, «солнечный» человек. У него всегда было много идей. К тому же он был еще и цитоэмбриологом, [недавно] издавшим книгу «История эмбриологии в России», которую мы с большим интересом читали. Он часто посещал научные семинары разных отделов, в том числе и отдела морфологии. Его присутствие всегда оживляло эти семинары, он задавал вопросы и живо обсуждал сообщения. (Мне позднее удалось присутствовать на таких семинарах.) С ним было интересно общаться. Как жаль, что его жизнь так рано оборвалась. В 1962 г. (28 июля) его не стало. С ним мы прощались в огромном зале Главного здания Академии наук на Университетской набережной.

Примерно в 1955–1956 гг. в Ленинграде стал организовываться Институт цитологии. Директором и организатором этого института был Д.Н. Насонов, а затем, вскоре после его смерти, его возглавил А.С. Трошин, а затем Ю.И. Полянский. Первое местонахождение этого института было на проспекте Маклина.

Некоторые выпускники нашей кафедры после аспирантуры и защиты диссертации были приглашены в этот институт. А более молодых выпускников нашего биофака в этом институте было очень много. Директором института до 2001 г. был академик Н.Н. Никольский, один из товарищей моего круга общения в студенчестве.

М.С. Навашин в ЛГУ

В 1954–1957 гг. заведующим кафедрой генетики в ЛГУ стал профессор М.С. Навашин. Это выдающийся цитолог, создатель каучуконосного тетраплоидного сорта кок-сагыза, имеющего значительно большие размеры органов, чем триплоидные одуванчики, и большой выход каучука. Он был сыном знаменитого цитолога С.Г. Навашина, открывшего двойное оплодотворение у цветковых растений. Он с детства увлекался цитологией и являлся продолжателем работ отца. Он был профессором и работал в разное время в Киеве, Тбилиси, Ленинграде (Пушкине?) и Москве. В Москве с целью получения естественного каучука в 1930-е годы был создан Институт каучука и каучуконосов, где проводились всесторонние исследования растений, содержащих каучук. М.С. Навашин работал в Институте цитологии и тоже занимался проблемой каучуконосов. В 1940-х годах ему удалось получить тетраплоидные формы кок-сагыза, которые могли бы стать даже натуральным сырьем для промышленности. В 1947 г. был получен огромный урожай семян этого растения – 2 тонны (следует сказать, что семена этого одуванчика очень мелкие). Им можно было засеять огромные площади колхозов и совхозов. Но Лысенко противился внедрению этого растения в производство, сказав, что у кок-сагыза «Навашин увеличил корни с помощью фокуса, они все равно не годятся». Он утверждал, что тетраплоиды – это «уроды», получившиеся от «отравления» колхицином, и со временем их полезные свойства исчезнут». И, наконец, он прямо заявил главному агроному производственного сектора Главкаучука, «чтобы тетраплоида не было ни в совхозах, ни в колхозах». Ю. Жданов в феврале 1948 г. обратился с докладной запиской «О тетраплоидном кок-сагызе» к Сталину, где он обращает

внимание на большое значение работ М.С. Навашина и о вреде, который наносит Лысенко в продвижении этой культуры в производство. Однако реакции не последовало (Есаков и др. 1991. № 7. С. 109–111).

После 1948 г. посадки отечественных сортов каучконосов были сокращены. Правда, на 3-м курсе (1951 г.) мне удалось еще поработать с ними на производственной практике в Суйде под руководством П.Ф. Медведева. Двое студентов (в том числе и я) занимались внекорневой подкормкой *Taraxacum kok-saghyz* (сорта Навашинский, Булгаковский и Великоалексеевский) и изучением гнездовых посадок этих одуванчиков. Сорт Навашинский очень отличался от других не только размером органов, но даже формой листовой пластинки. Позднее эти плантации были совсем ликвидированы. Только после 1991 г. вновь возник интерес к этой культуре с целью получения отечественного натурального каучука. Но уже потеряны были образцы сортов, и весь процесс нужно было начинать сначала. Меня даже в ВИР (когда я там работала в 1990-х гг.) просили определить, есть ли в посадках сорт Навашинский. Я его узнала.

При М.С. Навашине на кафедре генетики ЛГУ впервые после 1948 г. был введен курс морфологии хромосом. На занятиях М.С. Навашин демонстрировал студентам препараты хромосом *Crepis* – классического объекта цитогенетических исследований. Все убедились не только в постоянстве числа хромосом вида, но и в постоянстве их морфологии. Студенты познавали строение хромосом, их морфологию, взаимодействие их при межвидовых и внутривидовых скрещиваниях. Изучались хромосомы *Crepis capillaris*, *Crepis tectorum* и *Crepis nova* – нового вида, синтезированного Навашиным в результате последовательных транслокаций хромосом. На эти занятия допускались не только студенты, но и все желающие, находящиеся в это время на кафедре. Были и лаборанты, и преподаватели. Посещала эти занятия и я. Навашин научил меня рисовать хромосомы. Это была одна из первых ласточек восстановления в правах генетики в Ленинграде. Курс общей генетики читал доцент В.С. Федоров, думаю, что уже «нормальной», без критики. По крайней мере, близкой к той, которая у нас читалась как спецкурс.

Дискуссия о проблеме вида и видообразования

Здоровые научные кадры стали все больше оказывать сопротивление засилию «лысенковцев» начала 1950-х гг. Надо развенчать Лысенко. Светлые головы готовили атаку на Лысенко. Во главе организаторов этого дела стояли – в Москве академик В.Я. Сукачев, а в Ленинграде – директор Ботанического института академик АН СССР П.А. Баранов. Организаторы долго думали, как это осуществить. С чего начать? Решили начать с критики теории Лысенко «порождения видов». В «Ботанический журнал» в это время поступила статья философа Н.Д. Иванова с критикой «теории» Лысенко о порождении видов. Редакционный совет решил опубликовать эту статью и еще более привлечь внимание к этому вопросу публикацией специальной ботанической статьи. Но кто? Долго обсуждались кандидатуры. Кто может сделать это? Должен быть кто-то, кто считался верным «мичуринцем» и был из лагеря Лысенко. Предложили сделать это Н.В. Турбину, который состоял членом редколлегии этого журнала. Н.В. Турбин согласился написать статью об ошибочных представлениях Т.Д. Лысенко относительно видообразования. Статья называлась «Дарвинизм и новое учение о виде». Цензура эти статьи не пропустила. Тогда Турбин послал письмо Г.М. Маленкову, секретарю ЦК, где сообщал, что «теория видообразования Лысенко роняет престиж советской науки», и просил снять запрет на публикацию критических статей против Лысенко. Затем эти рукописи были переданы Сталину. Сталин дал санкцию на их публикацию, поскольку у него «создалось впечатление, что в этом вопросе товарищ Лысенко ошибается и нам надо его подправить» (Александров, 1992, С. 121). В этом же номере «Ботанического журнала» (№ 6, 1952) опубликована и статья Н.Д. Иванова с критикой представлений Лысенко и его теории видообразования.

Первый удар прошел удачно. Однако позиции Лысенко были еще очень сильны. Но все же это была уже победа. Впервые пьедестал Лысенко пошатнулся. Впервые культ Лысенко ослаб, впервые допустили критику его представлений во всесоюзном масштабе. Правда, незамедлительно были приняты меры, появилась высокая

комиссия и неизбежна была смена редколлегии журнала. Ни одного номера журнала в 1952 г. больше не вышло. Но институт устоял. У Сталина в это время была другая проблема – поиски врачей-убийц. А потом март 1953 г. Культ Отца всех народов сменился на коллективное руководство. Была надежда, что и культ личности в советской биологии тоже закончится. Ан, нет. Сработало, вероятно, чувство землячества. Он свой, украинец. Да и как привычно – «наша передовая, прогрессивная, наука!» Все просто. А говорит-то как по-свойски! Все давно уже утряслось. Вот только кукурузу он что-то совсем не любит. Но ничего, будем внедрять. Да, Лысенко пользовался сильной поддержкой и доверием Н.С. Хрущева.

Моя морганистская диссертация.

Помощники и оппоненты. А.Н. Волузнев

В 1956 г. я заканчивала свою работу и готовила диссертацию, которую и защитила в декабре 1957 г. в Минске. Оппонентами моей диссертации были академик А.Р. Жебрак и недавно освободившийся из заключения и восстановленный в правах к.б.н. А.Е. Сюбаров. А.Е. Сюбаров был последним до войны директором селекционной станции «Лошица», расположенной недалеко от Минска. Однако после освобождения от фашистов Минска он был обвинен в «пособничестве фашистам». Из-за быстрого подхода к Минску немцев он не успел уйти и пытался в условиях оккупации сохранить сады плодовой станции от их вырубки немцами. Под всеми деревьями он насадил салатные и овощные культуры, которые затем поставлял немецкой администрации. Он убедил эту администрацию, что салатные культуры лучше развиваются под пологом деревьев, а значит, эти деревья не надо вырубать. Своими действиями он сохранил лучшие селекционные сорта яблонь и косточковых культур: сливы, вишни и особенно ценной черешни, которой славится Белоруссия. Эти сорта мы имели благодаря многолетней селекционной работе селекционера Э.П. Сюбаровой, работавшей на той же станции, жены А.Е. Сюбарова. Освобожден из заключения он был только после смерти Сталина в 1956–1957 гг. и снова принялся за работу в Лошице.

Ведущим селекционером ягодных культур в Белоруссии в 1950-х гг. и позднее на этой станции был А.Н. Волузнев. Им было создано очень много районированных сортов земляники. Я помню такие сорта, как Лявониha, Колхозница, Минская, Бульба и межвидовой гибрид Новинка Белоруссии. Этот гибрид был получен от скрещивания земляники с клубникой. Обычно межвидовые гибриды земляники с клубникой были слабо плодовые. А этот гибрид имел хорошую урожайность и ягоды обладали прекрасным клубничным ароматом. К тому же они были довольно крупными (крупнее клубники), но цветонос при плодоношении не ложился на землю. Цветки этого сорта были обоеполыми, что освобождало от необходимости подсадки на плантации мужских растений-опылителей. Удивительно, что у нас в стране были такие хорошие, вкусные, ароматные сорта земляники. А как чудесен сорт Фестивальная, выведенный Ю.К. Катинской на ВИРовской селекционной станции ко Всемирному фестивалю молодежи и студентов в 1957 г. в Москве, он до сих пор пользуется успехом. А в Германии на прилавках магазинов в настоящее время блещут крупные ягоды, часто выращенные в солнечных Италии и Испании, но покупать их не хочется. Они невкусные, кислые, жесткие, почти не имеют аромата.

А.Н. Волузнев был прекрасным человеком. Он очень помогал мне в работе. Он позволил мне пользоваться сортовыми посадками земляники для проведения моих опытов. И не считался с потерей ее урожая на опытных делянках.

Для проведения экспериментальных работ и обработки опытного участка в Ботаническом саду на 3-м году аспирантуры Николай Васильевич выделил мне помощника (чему я была очень признательна). На единицу рабочего я выбрала только что окончившую школу Маю Цареню, мечтавшую поступить в университет. Она с увлечением работала и во время проведения скрещиваний, и в период созревания ягод, и при обработке участка. Потом она поступила в БГУ, из института она не ушла и осваивала цитозембриологические методики. Работая в отделе полиплоидии, она окончила заочно кафедру генетики. Позднее, став Малюкевич, работала в отделе ягодников в Институте плододоводства в Ждановичах, защитив кандидат-

скую диссертацию по малине. Но это уже было значительно позже.

Написанная мной диссертация оказалась «антимичуринской». Не подтвердилось преимущество опыления смесью пыльцы. Результаты моего исследования опровергли положение иной наследственности у цветков первого порядка по сравнению с цветками второго и третьего порядка (несмотря на то, что они хуже питались). Распределение пола в потомстве от скрещиваний шло в соответствии со схемой формальной генетики (1 обоопольный : 1 женский), как и промежуточное наследование других признаков. Турбин прочитал мой автореферат и сказал: «Защищайтесь». Ученый специалист-земляничник Т. Философова (с которой я познакомилась незадолго до этого), работающая на подмосковной плодово-ягодной станции Бирюлево, после прочтения моей диссертации очень благородно отказалась быть моим оппонентом. Но тогда меня это очень расстроило. В отзыве о моей диссертации по телефону она сказала, что у меня интересные, оригинальные и важные данные по эмбриологии земляники. Но она не специалист по эмбриологии; что мои данные по скрещиванию разных сортов земляник и характеристики гибридов не вызывают сомнения, так как подтверждены статистической обработкой. Но данные по результатам изучения действия смеси пыльцы не укладываются в ее представления. Но я же ей так доверяла. Она же работала раньше в ЦГЛ им. Мичурина в Мичуринске, вместе с Д.Ф. Петровым! Мне тогда было невдомек, что она была замужем за воинствующим «мичуринцем» Еникеевым, который усиленно развивал «мичуринское» учение о пользе смеси пыльцы. Пришлось сообщить моему шефу, что предполагаемый мной оппонент отказался оппонировать мою диссертацию.

Защита мной диссертации состоялась в декабре 1957 г. в Минске. Оппонентами диссертации, как я уже отмечала, были профессор А.Р. Жебрак и к.б.н. А.Е. Сюзаров. Оказывается, я очень рисковала, защищая такую диссертацию. Если бы она попала в ВАК на рецензию к «мичуринцам», ее не пропустили бы. Но Турбин все еще считался в стане лысенковцев. Раз он руководитель, то все в порядке. Так они думали (не утруждая себя чтением диссертации) и все прошло нормально, ВАК утвердил ее. А

морганист и земляничник д.б.н. Д.Ф. Петров, вынужденный работать в медицинском институте в Ярославле, прочитав мой автореферат (ему послал его А.Р. Жебрак), воскликнул: «Раз у нас молодежь пишет такие диссертации, то наука еще не умерла!». Спасибо за такую оценку. Он прислал мне положительный отзыв на автореферат.

В Минске совершенно не чувствовалось, что где-то еще есть Лысенко и его работы поднимались на щит. В этом отношении все было спокойно. Все добывали результаты своими опытами и спокойно публиковали результаты.

Второй удар по позициям Лысенко. Первое совещание по полиплоидии

Второй удар по идеям Лысенко был нанесен благодаря результатам, полученным в области полиплоидии.

При исследовании полиплоидных растений было установлено, что они, имея двойной набор хромосом в клетке, обладают большим ростом, более крупными размерами листьев, цветков, более крупными семенами. Очень много декоративных растений теперь создано с использованием метода удвоения числа хромосом. Пионерскими работами в селекционном процессе злаковых культур были как раз работы А.Р. Жебрака, начатые еще в середине 1930 г. Именно этим методом и получал А.Р. Жебрак новые высокополиплоидные виды пшениц, гречихи и проса. (Его книга «Полиплоидные виды пшениц», как я уже писала, вышла в 1957 г.). Зерно полиплоидной гречихи, полученной им, было почти в два раза крупнее обычной диплоидной гречихи. Это сулило большие перспективы в селекции этой культуры.

Успехи исследований полиплоидии к тому времени были очевидны. Это позволило нанести следующий удар по лагерю Лысенко, отрицавшему даже значение хромосом в наследовании признаков. В 1957 г. в Москве было проведено совещание по полиплоидии. Там выступали маститые ученые и молодежь. Были доклады П.А. Баранова, А.Р. Жебрака, А.Н. Луткова, В.В. Сахарова, Т.С. Матвеевой, Б.Л. Астаурова и молодых исследователей В. Андреева, О.И. Захарьевой, Н.А. Лебедевой и др. (Позднее эти доклады были опубликованы

в книге «Полиплоидия», 1962). Помнится мне особенно выступление Н.А. Лебедевой по полиплоидии картофеля, где она рассказала не только о результатах своих работ, но и о препятствиях, какие ей чинили во время работы. Ей, окончившей кафедру генетики ЛГУ до 1948 г. и направленной в аспирантуру ВИР, пришлось отсюда уйти и проводить всю работу по исследованию картофеля дома. Микроскоп, микротом и другое лабораторное оборудование она купила на свои средства. Она часто приходила на кафедру генетики и делилась своими горестями с тогдашними аспирантами. Значительно позже, в период хрущевской оттепели, в художественной литературе появились произведения об этом и более ранних периодах развития трагедии в советской биологии. Это Дудинцев, избрав ее прототипом героини, написал роман «Белые одежды». Появились и другие публикации. Например, «1000 дней академика Н.И. Вавилова» М.А. Поповского, «Зубр» Д.А. Гранина о Тимофееве-Ресовском и др.

Моя школа по цитогенетике в Москве, кафедра высших растений

В январе 1957 г. после окончания аспирантуры в Институте биологии Белорусской АН я была определена на работу в еще не существующий отдел, который только начал организовываться, к заместителю директора института физиологу д.б.н. С.М. Маштакову. Там я готовилась к работе в области цитофизиологии и занималась организационными проблемами – оборудованием, заказом мебели, ее получением и др. В этой лаборатории проработала год. В это же время Н.В. Турбин при поддержке президента АН БССР В.Ф. Купревича организовал отдел полиплоидии и пригласил А.Р. Жебрака руководить им. Мне предложили там работу. Я с радостью согласилась – я все же не физиолог, а генетик.

Уже весной 1958 г. меня командировали в Москву для освоения методики исследования хромосом. Начальство договорилось с кафедрой высших растений МГУ, где работал прекрасный ученый, «хромосомист» и великолепный лектор П.А. Транковский. Там я проработала 3 месяца и занималась определением числа хромосом у полиплоидных форм пшениц и гречихи, полученных

в опытах А.Р. Жебрака. Определять числа хромосом у высокополиплоидных форм тогда было чрезвычайно трудно, так как не использовалась еще методика давленных препаратов, да и колхицина для укорачивания хромосом было очень мало.

На этой кафедре мне определили место в кабинете вместе с аспирантом В.Н. Тихомировым (впоследствии ставшим доктором биологических наук и заведующим кафедрой ботаники). Я получила большое удовольствие от такого соседства. Мы нашли много общего во взглядах на происходящее в науке. В один из дней в МГУ состоялся доклад Т.Д. Лысенко, и всех студентов, аспирантов и сотрудников биологического факультета созывали на этот доклад. Это проводилось буквально принудительно, чуть ли не под расписку. Так и говорили: «деканат, партийная и комсомольская организации просят явиться на лекцию Лысенко». Мы выключили свет, сидели тихо и продолжали свою работу. Потом очевидцы этого доклада рассказывали, что он был все в том же, присущем Лысенко, духе, – малограмотный, косноязычный, демагогичный. Так что я и не повстречалась с Лысенко, чем и горжусь. Выступления студентов МГУ против лекций Лысенко тоже были. Были даже сорваны его лекции.

В Москве после 1953 г. лишь в Дарвиновском музее активно работал биологический кружок П.П. Смолина под эгидой Всесоюзного общества охраны природы. Многие члены этого кружка стали собираться на квартире у А.А. Ляпунова, который сначала стал знакомить слушателей с вариационной статистикой, необходимой при обработке полученных экспериментальных данных, а затем приглашались другие друзья дома, известные генетики, которые знакомили слушателей с основами генетики. Такими лекторами, «подпольными» биологами были Б.Л. Астауров, А.Р. Жебрак, Н.П. Дубинин, М.М. Завадовский, А.А. Малиновский, Д.Д. Ромашов, В.В. Сахаров, В.П. Эфроимсон. В 1955 г. на таком домашнем приеме сделал свой доклад Н.В. Тимофеев-Ресовский. Собиралось там до 60–70 человек. Однако это было опасно. Даже студентов привлекали к ответственности за посещение несанкционированных нелегальных домашних научных кружков (Шноль, 2001).

Московская генетическая школа, 1958 г.

Борьба за науку продолжалась. Именно в конце зимы 1958 г. в Москве была организована школа генетики. Все это десятилетие в Московском университете и в других институтах Москвы не преподавалась нормальная генетика, учебники по ней были изъяты. Ведущие ученые Москвы решили организовать эту школу, для того чтобы познакомить молодежь с нормальной, мировой генетикой. Эти лекции проводились в здании Политехнического музея в центре Москвы. Лекции начинались вечером, в нерабочее время. В аудитории, расположенной амфитеатром, было столько молодежи, что, как говорится, яблоку негде было упасть. Кроме нормальных мест за столами, где можно было удобно расположиться и записывать лекции, студенты и аспиранты сидели на ступеньках проходов и просто на полу перед первым рядом, толпились у дверей. И так было не только на первой лекции. Начались лекции с объяснения опытов Менделя, нормальных законов генетики. Лекторами были все те же организаторы совещания по полиплоидии. Были и приглашенные из других городов. Так, там я слушала лекции приехавших из Новосибирска В.В. Хвостовой и А.А. Прокофьевой-Бельговской о строении хромосом, А.Н. Луткова о полиплоидии сахарной свеклы, а также В.Л. Астаурова, М.Л. Бельговского, В.В. Сахарова, А.Р. Жебрака, П.А. Баранова, И.А. Рапопорта, Д.Ф. Петрова, М.А. Пешкова, В.Л. Рыжкова. Появлялся в этой аудитории и Н.В. Тимофеев-Ресовский, но лекции он не читал. Кто это такой? – спросила я соседей, но никто не знал. Кто-то стал мямлить – «он предатель, он сидел». Наконец-то, молодежь Москвы впервые за 10 лет познакомилась с генетикой! Это был настоящий прорыв. И большой успех в восстановлении генетики и цитологии.

С 1957 г. в Новосибирске стало усиленно развиваться Сибирское отделение АН СССР. Да, в Сибири было посвободнее с наукой. Много ученых со всей страны были приглашены на работу в Новосибирск. Там начал работать Н.П. Дубинин, который взялся за организацию Института цитологии и генетики СО АН СССР. Был туда приглашен и Д.Ф. Петров. В 1958 г. он организовал в ИЦиГ СО АН СССР лабораторию апомиксиса, работы которой были мне близки

по роду моих более поздних исследований. В Новосибирск поехали и выпускники нашей кафедры после аспирантуры и даже уже защитившие кандидатские диссертации: сначала И.И. Кикнадзе и Г.С. Кикнадзе, потом Н.Б. Сухарева и Е.С. Беляева, позднее чета Голубовских и др. Особенно успешно шли там цитологические исследования. Как раз на совещании по полиплоидии и нас соблазняли работой в Новосибирске.

А вот в Москве в 1957 г. был объявлен конкурс на замещение должности заведующего кафедрой генетики МГУ. А.Р. Жебрак подал документы на конкурс и почти единогласно был избран ученым советом биолого-почвенного факультета на эту должность. Но этого не допустил В.Н. Столетов, к тому времени уже ставший министром высшего образования СССР. Да, тот самый, кто был организатором сессии ВАСХНИЛ 1948 г., кто был связующим звеном между ВАСХНИЛ и ЦК (Маленковым), тот, кто занял место ректора Тимирязевки после Немчинова, и тот, кто, став ректором, издал приказ об увольнении проф. Жебрака из Тимирязевки. Такого допустить в своей вотчине этот человек не мог. Постфактум конкурс был отменен и через год он сам стал заведующим кафедрой генетики МГУ. И еще на 7 лет продлилась лысенковщина и черная полоса в столичной генетике. Лишь с 1964 г., с момента смещения Хрущева, положение начало меняться.

Но все же направленным в Москву молодым ботаникам удавалось там учиться, особенно в иных, но смежных с генетикой областях, общаться к новым методикам.

Стажировка в ГБС

Вторая часть моей командировки в Москву была посвящена знакомству с цитохимическими методиками исследования эмбриологических препаратов. Это было в лаборатории В.А. Поддубной-Арнольди в Главном ботаническом саду АН СССР. Проходить практику я должна была у доктора биологических наук Н.В. Цингер. В этой маленькой лаборатории, занимавшей одну большую комнату, я проводила цитохимические исследования у одуванчика и цитрусовых. В ее состав входили два доктора наук, В.А. Поддубная и Н.В. Цингер, два сотрудника, к.б.н.

Т. Петровская-Баранова и Н. Полунина, и один лаборант. Вместе со мной в этой же лаборатории работала О. Гаврилова, диссертация которой была передана из ВАК на новое рецензирование В.А. Поддубной-Арнольди. Гавриловой с помощью Поддубной-Арнольди спешно готовилась новая диссертация по другой теме, но уже за предельно короткий срок (в течение одного года), который отпускался для рецензента ВАК для отзыва. Директором ГБС был академик Н.В. Цицин. Необходимо было как-то «на тормозах» спустить случившийся скандал в Институте генетики, связанный с защитой этой диссертации. В конце концов этот скандал как-то удалось уладить.

Я была очень благодарна судьбе, что поближе познакомилась с В.А. Поддубной-Арнольди. Она дала просмотреть ее препараты по кок-сагызу, которые она подготовила к защите своей докторской диссертации. Препараты произвели на меня большое впечатление. Четкие, ясные, они были снабжены краткими описаниями. Я их все зарисовала в свою тетрадь и потом долго пользовалась в своих эмбриологических исследованиях. Это была хорошая эмбриологическая школа, так необходимая для начинающего эмбриолога, работающего в одиночку.

Н.В. Цингер была блестящим ученым. Умная, высокообразованная, тактичная, остроумная, прекрасный цитохимик. Общение с ней очень обогащало исследователей. Хотелось ей подражать во всем, так же держаться, так же говорить. Она работала в тесном альянсе с Т.П. Петровской-Барановой, дочкой директора БИН. А вот между Цингер и Поддубной-Арнольди часто возникали конфликты. Чем они вызывались – я не понимала. Обе дамы, казалось, друг без друга не могли жить. Порой мне казалось, что они даже любили друг друга. Обе при ссорах плакали. Но ссоры быстро проходили, и опять они работали дружно. Вместе с Верой Алексеевной работала Н.Н. Полунина. Она как раз в это время готовилась к защите кандидатской диссертации по эмбриологии эвкалиптов, интродуцированных в Абхазии. Мне удалось хорошо познакомиться с ее работой, так как на некоторое время ее диссертацию для отзыва по просьбе Веры Алексеевны приносил домой Антон Романович. Я даже помогала как эмбриолог писать ему отзыв. Защита проходила в МГУ. Но, к сожалению, этот отзыв



Вера Алексеевна Поддубная-Арнольди.

не зачитывали на защите ее диссертации и даже не перечислили, так как в то время еще было небезопасно называть имя Жебрака (давшего высокую оценку) во время защиты диссертации. Ее защита для меня была первой, где я слушала чисто эмбриологическую диссертацию. Коллектив лаборатории эмбриологии ГБС в это время занимался изучением движения цитоплазмы и спермиев в пыльцевых трубках. Обладают ли спермии в пыльцевой трубках самостоятельным движением или нет?

Отдел полиплоидии. Минск

В Минске я продолжила работу в отделе полиплоидии. Там организовался уже небольшой коллектив из 5 человек. Одна сослуживица, К.К. Сурикова, была знакома мне со студенческих лет по Ленинграду, она закончила ЛГУ годом раньше. Она была женой моего сокурсника Игоря Сурикова, с которым мы закончили одну кафедру. Игорь тогда работал на кафедре генетики в Белорусском государственном университете. В лаборатории работал уже и Ю.К. Никольский. Мы занимались организацией отдела, покупали оборудование, материалы, красители. Планировали помещения для будущей цитологической лаборатории (предполагалось строительство нового здания для Института генетики АН БССР) и даже составляли списки на оборудо-

вание для ее работы. Одновременно готовили и исследовали эмбриологические препараты гречихи на новом микроскопе МБИ-10.

Как-то случилось в институте событие: Академию наук должен посетить приехавший в Белоруссию Н.С. Хрущев. Все готовились к этой встрече. Я должна была выпустить стенную газету. Как всегда, не хватало материала. Никто не хотел писать заметки. Пришлось мне что-то изобретать. Я написала о работе отдела полиплоидии и изобразила хромосомы диплоидной и тетраплоидной гречихи, полученной Жебраком. Я сообщала, что в наборе хромосом гречихи я обнаружила 2 хромосомы со спутниками, причем разной морфологии – один был «крупным», а другой – «более мелким». Эти пластинки хромосом я поместила в заметке. Я как-то и не понимала тогда, что это настоящая сенсация! До меня никто их и не заметил. А я тогда не придавала значения такой важной детали и не опубликовала об этом статью. Спустя много лет я нашла в литературе, что кто-то обнаружил это явление впервые (т. е. подтвердил мои данные значительно позднее).

Но в стенгазете все же еще осталось место, и мне пришло в голову нарисовать карикатуру, что под деревьями бархата амурского очень хорошо спится. Это был объект исследования ученого секретаря нашего института. Заросли этих деревьев, посаженных недалеко в Ботаническом саду, никто не посещал. К моему ужасу, как раз на эту карикатуру и обратил свое внимание Н.С. Хрущев! На собрании партактива (или на встрече Хрущева с общественностью) об этом он вспомнил и стал высмеивать темы исследования, проводимые в Ботсаду, употребляя нецензурные выражения. А о гречихе он даже не упомянул, и это уже было хорошо! Но как-то этот случай мне не припомнили, повезло.

В 1958 г., уехав в командировку в Москву, я вышла замуж за Эдуарда Жебрака. Только к Новому году в ожидании ребенка мне удалось приехать домой, в Ленинград, а в феврале 1959 г. у меня родилась дочка. Забот было столько, что не оставалось ни на что времени. Но уезжать в Минск с дочкой не хотелось. Уж очень плохая была там квартира: нам выделили в 1958 г. комнату метров 17 в деревянном доме около Академии наук. В квартире было еще 2 семьи. Ни ванны, ни газа, ни теплой воды не было.

Правда, было паровое отопление, но готовили еду на электроплитке. Без бабушки обойтись было нельзя. А как разместиться вчетвером в одной комнате? Или ребенка отдать в круглосуточные ясли? Такого маленького? И зачем ехать в Минск в такие неудобства, если здесь, дома, есть все. И газ, и паровое отопление, и ванна с водогреем, правда, дровяным, и две большие комнаты (в коммунальной квартире).

Поиски работы в Питере

Я стала искать работу в Ленинграде. Но ее не было. Устроиться на работу в Ленинграде кандидату наук было очень трудно. Но я искала и искала. Заходила я и в БИН. Познакомилась поближе с Е.Н. Гересимовой-Навашиной. В ее группе работали уже две выпускницы нашей кафедры генетики старших курсов – Т. Батыгина и С. Коробова. Я когда-то, еще в аспирантуре, консультировалась у Елены Николаевны, показывала ей свои препараты. Мне очень хотелось с ней работать. Она сказала, что в БИН устроиться на работу очень трудно, единиц нет и все сначала работают бесплатно. «Вот вы можете прочитать мою диссертацию и помочь мне подобрать новую литературу по затронутым вопросам». Я стала изучать ее диссертацию. 800 страниц текста, труднейшего! Елена Николаевна очень сложно писала. Но я читала эту работу, все разбирала по ее великолепным рисункам. Я очень рада, что и этот год, посвященный выращиванию ребенка, не пропал для меня даром. Дело до библиотек не дошло, но митотическую гипотезу оплодотворения у растений я восприняла. Я познакомилась с эмбриологической классикой!

Все же я упорно искала работу. Я услышала по радио, что в одну медицинскую лабораторию набирают лаборантов. Может, и меня возьмут? И действительно, там нужен был микроскопист со знанием цитохимических методик. Меня брали на работу младшим научным сотрудником. Я написала заявление. Мне надо было получить трудовую книжку из Минска, но мне ее не прислали, сообщив, что меня делают заместителем заведующей моего отдела (т. е. отдела А.Р. Жебрака, который редко появлялся в Минске). Что делать? Как же я могу ехать туда с ребенком, хоть и рабо-

та интересная и есть перспектива роста? Все же я снова попросила выслать мою трудовую книжку.

**Ботанический институт им. В.Л. Комарова,
отдел морфологии**

Но работать я стала все же в Ботаническом институте (с апреля 1960 г.). Антон Романович выхлопотал для БИН у президента АН СССР (А.Н. Несмеянова) несколько штатных единиц, на одну из которых меня приняли в лабораторию эмбриологии. Но работать с Еленой Николаевной мне не пришлось. Меня забрал к себе в группу заведующий лабораторией эмбриологии М.С. Яковлев, тогда заместитель директора по науке, бывший вировец, но не сторонник классического направления генетики. С апреля 1960 г. я стала работать в БИН. Я была счастлива. А как известно, что такое счастливый человек? – «Это когда утром с радостью идешь на работу. А вечером с радостью идешь домой». Я исследовала препараты пионов. Надо же! М.С. Яковлев открыл новый тип эмбриогенеза! Может быть, он ошибся? Этому не верила даже В.А. Поддубная-Арнольди. У меня она спрашивала, так ли это? Ошибки не было. Я исследовала препараты пионов и рисовала их: шеф готовил материал для большой статьи. Правда, статью шеф сам не писал, писала его сотрудница, к.б.н. М.Д. Иоффе. Собственно, я работала вместе с ней, под ее руководством. Она учила меня рисовать. Отбирала препараты для рисунков, изучала препараты. А потом писала текст, кое-что мы даже писали вместе, а где и я одна. Шеф только обсуждал то, что было написано. Корректная, трудолюбивая, внимательная, прекрасный микроскопист Минна Давыдовна хорошо владела литературным языком и легко писала статьи, была хорошим редактором. И главным ее достоинством было то, что она не претендовала на первое место среди авторов в статьях, написанных ею. Первым автором в совместных работах по пионам всегда был Яковлев, не написавший ни строчки. Ну а я, уже тогда к.б.н., не была достойна стать и соавтором этих работ. Мне только дали премию в 200 рублей, на которую купила часы, прослужившие мне более 26 лет, которые я проработала в БИН. А теперь очень обидно видеть мои рисунки препаратов пионов,



Минна Давыдовна Иоффе.

которые демонстрирует на многих европейских совещаниях Т. Батыгина, и не слышать ни слова ни об авторах этих работ, ни о моем участии в исследовании пионов и моих рисунках. Но тем и отличалась наука в нашем государстве, что исполнитель исследования часто не оказывался автором опубликованных работ.

В Ботаническом институте было интересно работать. Можно было услышать много докладов в разных областях ботаники, посещать ученые советы института, Советы по защите докторских и кандидатских диссертаций и разные научные сессии и конференции. И все это на высоком научном уровне! А что стоит один только Ботанический сад с его богатейшей коллекцией разных растений и его горки с высаженными там травянистыми разных климатических зон! А знаменитый лекарственный огород! А прекрасные оранжереи, куда мы могли свободно ходить и собирать материал для исследования! В лаборатории есть все, что необходимо для работы. Не надо гоняться по магазинам в поисках стеклянной посуды, красителей, оборудования, микроскопов, материалов. Это мог оценить лишь тот, кто начинал работу на пустом месте, где до этого ничего не было.

А коллектив отдела морфологии! Заведующий отделом д.б.н. В.Г. Александров, д.б.н. Н.В. Первухина, к.б.н. М.Ф. Данилова, защитившая вскоре докторскую диссертацию (и позднее ставшая заведующей), к.б.н. М.И. Савченко – веду-

щие сотрудники лаборатории анатомии. Группа палинологов во главе с д.б.н. Л.А. Куприяновой тоже входила в нашу лабораторию. Заведующим лабораторией эмбриологии был д.б.н. М.С. Яковлев. Е.Н. Герасимова-Навашина – основной учитель молодых эмбриологов – увлеченная, чрезвычайно трудолюбивая, требовательная, строгая. Одно ее присутствие в лаборатории способствовало созданию особой рабочей атмосферы, желанию больше и больше успеть сделать за рабочий день, не потерять ни минуты. Ведь так многому еще надо научиться.

Третью группу отдела (цитологическую) возглавлял М.С. Навашин. Вокруг него было тоже много молодых исследователей. Он высоко держал марку профессора. Общение с ним было очень плодотворным и производило большое впечатление. Он очень интересно обсуждал доклады сотрудников, всегда умел выделить самое главное и очень корректно делал замечания. Мы всегда с нетерпением ждали его заключения по обсуждаемой проблеме.

В лаборатории проводились обсуждения и просмотр препаратов, обсуждались планы будущих исследований, проводились годовые отчеты и доклады сотрудников в лаборатории перед конференциями. Прием гостей из других городов, республик и из-за границы был обычным делом. У нас проводили совместные исследования индусы, болгары, чехи, словаки и др. Мы как-то забывали, что в стране еще где-то диктуют работы в направлении «мичуринаского» учения. Вскоре наши научные заседания стал посещать проф. И.Д. Романов, приехавший из ИЦиГ СО АН СССР, новосибирского Академгородка. Он начал работать в ВИР. У нас он сделал несколько сообщений о развитии пыльников злаков, отличающихся от всего того, что я раньше слышала. Его манера говорить с расстановкой, значительно и убедительно была ни с чьей не сравнима. Он доказывал свои слова великолепными фотографиями, сделанными с прижизненных препаратов, приготовленных с филигранном мастерством. Никак не верилось, что это было сделано им самим, мужскими руками. Я его обожала. Я пыталась работать с «живым» материалом и научилась выделять из семяночек вручную зародышевые мешки рудбекии. Но мне не хватало мастерства фотографирования –

не было нужной техники. С таким исследователем, как Иван Дмитриевич, очень хотелось работать вместе. Но не пришлось.

В нашу лабораторию вскоре пришла к.б.н. М.М. Лодкина, в прошлом ученый секретарь института. После окончания аспирантуры в этом отделе ей не удалось получить ставку научного сотрудника и пришлось согласиться на работу ученого секретаря. Но директором тогда был незабвенный Павел Александрович Баранов, и работалось ей с ним хорошо. Но она все время мечтала уйти на научную работу. Именно она стала моей соседкой по кабинету. Я благодарю судьбу, что рядом со мной был такой человек, как Мария Михайловна. Это хороший, очень добрый друг, советчик, наставник и учитель. На нее можно было положиться в трудную минуту. Несмотря на большую разницу в возрасте, мы с ней очень сдружились, сошлись мы и в наших научных взглядах и симпатиях и в отношении к генетике. Она обладала очень редким чувством ответственности за коллектив. Постоянно этим ее свойством пользовались. Надо было закончить и подготовить к изданию книгу В.Г. Александра «Анатомия растений» – Мария Михайловна интенсивно включается в работу. Надо завершить работу над рукописью Н.В. Первухиной, подобрать литературу и подготовить к печати – Мария Михайловна с энтузиазмом берется за эту работу и доводит этот труд до издания. А своя работа откладывается. А как она заботилась об аспирантах! Она была им второй мамой.

IV совещание эмбриологов

В 1963 г. в Ленинграде состоялось IV совещание эмбриологов. На него съехалось много специалистов. Доклады ботанической секции проводились в большой аудитории здания кафедры ботаники. Мой шеф в это время был в длительной командировке – в Багорском ботаническом саду, и мне пришлось прочитать совместный доклад по эмбриогенезу ковылей. Обсуждение было интересным. В дискуссии принял участие заведующий кафедрой ботаники МГУ Л.В. Кудряшов, который работал по проблеме однодольности. Но наиболее интересным для меня был доклад на пленарном заседании, который сделала Е.Н. Герасимова-Навашина, о

влиянии радиации на процесс оплодотворения у растений. Прекрасные рисунки сопровождали этот доклад. К сожалению, публикации статьи по этой актуальной проблеме в дальнейшем не последовало.

Обстановка на этом совещании была совсем другой, чем на таком же совещании в 1956 г., проходившем в Москве. Не было уже жарких дискуссий со сторонниками нестабильности числа хромосом, соматического или множественного оплодотворения. После одного из заседаний на фоне ограды Ботанического сада ЛГУ группа участников с разными теоретическими подходами (из разных лагерей – «формальной» и «мичуринской» генетики) мирно вместе сфотографировалась. Может быть, самые непримиримые не приехали в Ленинград. На этом совещании я познакомилась с блестящими исследователями – Р.Е. Левиной и



Группа участников IV-го совещания эмбриологов. Ленинград. 1963 г. Слева 1 ряд: М.Д. Иоффе, Р.Е. Левина, М.М. Лодкина, К.Ю. Кострюкова, И.Д. Романов, М.П. Солнцева. 2-й ряд: М.И. Савченко, С.С. Хохлов, Л.В. Колесник, Л.В. Кудряшов, С.Л. Лудникова.

С.С. Хохловым. Они, безусловно, повлияли на дальнейшее направление моих исследований – исследование проблем апомиксиса.

Международное совещание по меристемам в Чехословакии

Как-то в 1962 г. в наш институт пришло приглашение на международный симпозиум по меристемам в Чехословакию. Организатором группы была Москва, но в БИН тоже дали 3 места. У меня были материалы по развитию меристемы у земляники, но доклад я не заявляла, так как о поездке стало известно в самый предельный срок. Тем не менее меня утвердили на эту поездку и мы поехали втроем: М.М. Лодкина, М.И. Савченко и я. В Москве мы присоединились к группе из МГУ. Руководителем поездки была Ф.М. Куперман, воинствующий лысенковец, занимавшаяся разработкой теории стадийного развития Лысенко. М.М. Лодкину и меня Куперман не знала и к нам относилась настороженно. Первая часть симпозиума проходила в Праге. Приехали в Прагу и западные ученые, и восточные – из Восточной Европы и нашей страны. Специально был приглашен на этот симпозиум д.б.н. В.И. Разумов, заведующий отделом физиологии ВИР. Провели несколько заседаний, основными докладчиками были голландцы. Все прошло спокойно. Затем заседания были перенесены в словацкий город Нитру. Путешествие из Праги в Нитру предполагалось на автобусах с заездом в г. Брно, с посещением музея Менделя. Он был устроен в монастыре, где работал Грегор Мендель и где он открыл знаменитые законы генетики. Наша руководительница собрала членов делегации и заявила, что мы не должны посещать этот музей в знак несогласия советской науки с «гороховыми» законами генетики. Предложила идти лучше в костел, расположенный рядом, осмотреть эту достопримечательность. Пришлось как-то отколоться от группы, которая пошла в костел, и затеряться среди других участников симпозиума. Я очень хотела увидеть этот музей. Смотрю – и Лодкина оказалась в этом же музее. Мне удалось увидеть кабинет, и я даже записала несколько слов в книгу отзывов. Этим я хотела показать свое несогласие с лысенковской генетикой. Рядом с музеем была

могила и на ней памятник Грегора Менделя, а за оградой монастыря на грядках высевались горохи, показывающие расщепление признаков при анализирующих скрещиваниях. У памятника Менделя мне удалось даже сфотографироваться (вторая моя встреча с этим памятником была через 41 год, в 2003 г., на XI Международной конференции по эмбриологии растений. Я уже ничего не боялась). По этому поводу могло быть доложено куда следует руководителем группы по приезду в Москву. Впрочем, возможно, мое отсутствие в группе и не было замечено: ни разговоров об этом, ни замечаний от Ф.М. Куперман я не получила. Дискуссия Ф. Куперман с зарубежными генетиками развернулась в Нитре на заседании, где первым был поставлен ее доклад. В нем произносились такие «перлы», что мне было стыдно находиться в этом зале и слушать их. Мне только и пришлось соседям чехам сказать, что не все разделяют эти взгляды. К этим не всем принадлежу и я. Очень явный контраст был в аргументах голландских исследователей и московских.

Работая в БИН, я как-то не замечала, что лысенковщина еще царит во многих московских научных учреждениях. Казалось, что это время уже ушло, но вот, оно еще здесь. Она еще жива. А в руководящих партийных органах на всех уровнях – тем более. Критика работ Лысенко постоянно поступала в ЦК партии, и Хрущев повторил посещение лысенковской вотчины – Горок Ленинских. Но и тогда был покорен успехами Лысенко.

Наступление на Лысенко

Однако произошли уже изменения в мировой науке. В 1953 г. Уотсоном и Криком вскрыты основы матричного синтеза и открыта двойная спираль ДНК. Сведения об этом открытии просачивались в Россию крайне медленно. Но в стране появилось больше переводных изданий зарубежной литературы и больше иностранных журналов в библиотеках. В 1963 г. была расшифрована первая аминокислота. Началась расшифровка генетического кода. Но критика трудов и практических предложений Лысенко продолжала быть под запретом, и сторонникам формальной генетики с трудом удавалось про-

толкнуть свои критические статьи в журналы. Генетического журнала так и не было.

Президент АН СССР М.В. Келдыш в 1965 г. предполагал организовать антиавгустовскую сессию 1948 г. под руководством Академии наук. Так было поручено академику АН СССР, физиологу растений А.Л. Курсанову, никогда не участвовавшему в борьбе с лысенковщиной, подготовить соответствующий доклад. Доклад был подготовлен (на 50 страницах). Но ЦК КПСС не дал разрешения на проведение такой сессии. Не позволили опубликовать и доклад Курсанова ни в то время, ни позже. Примерно в 1962–1963 гг. среди биологов стала ходить рукопись Ж.А. Медведева («Биологическая наука и культ личности») объемом около 200 стр. машинописи, где вскрывались все безобразия Лысенко. Эта рукопись была направлена в Президиум АН СССР с просьбой помочь в ее публикации. Специально была создана комиссия для ее проверки. Она рекомендовала ее в печать. Но разрешения на ее публикацию из ЦК также не было получено. А Ж.А. Медведев был уволен с работы сначала из Тимирязевки. А потом, после написания другой работы «Сотрудничество ученых и национальные границы», – из обнинского Института медицинской радиологии. После протеста ученого против незаконного увольнения его забрали в психиатрическую больницу для принудительного «лечения». Только активные протесты крупных ученых, направляемые в Генеральную прокуратуру, в Министерство здравоохранения, в Верховный Совет СССР, Совет министров и другие инстанции через 18 дней помогли выволить его из психбольницы. Да и то потому, что это грозило уже международным скандалом. Все же Ж. Медведеву пришлось покинуть СССР. Даже письма в защиту Ж. Медведева не остались незамеченными и имели некоторые неблагоприятные последствия для их авторов.

М.Е. Лобашов, кафедра генетики ЛГУ

Сведения об открытии Уотсоном и Криком двойной спирали ДНК и способе ее репродукции – матричном синтезе – дошли до нас (простых биологов, в прошлом генетиков) только через 10 лет. Невероятно! Об этом я прочитала в только что вышедшем учебнике Лобашова, выпущенном издательством ЛГУ в 1963 г. В это

время на кафедре генетики готовились новые кадры, не испорченные лженаучным образованием. Повяло новым ветром. Появились новые практикумы. Запахло дрозозофильным ароматом. Защищались кандидатские и докторские диссертации. Появилась возможность аспирантам и сотрудникам стажироваться и за границей. Успехи были ощутимы. Наша кафедра усилиями заведующего выросла и превратилась в еще одну, 13-ю, коллегия. Однако здоровье заведующего кафедрой М.Е. Лобашова пошатнулось, и он умер 4 января 1971 г. Было решено, что новым руководителем кафедры должен быть свой ученик, выращенный в ее стенах, в ее традициях. Решили ждать защиты докторской С.Г. Инге-Вечтомова. И.о. заведующей кафедрой некоторое время была к.б.н. К.В. Ватти, надо было освободить от других забот соискателя. Защита докторской вскоре состоялась, С.Г. Инге-Вечтомов был избран на эту должность. Он долгие, долгие годы возглавляет ее, став членом-корреспондентом, а затем и академиком РАН.

Содружество с геоботаниками

Эта область биологии, генетика, оставаясь для меня хотя и близкой, но интересовала меня теперь лишь с познавательной точки зрения. Я же стала эмбриологом. Иногда моя генетическая специализация помогала мне понять эмбриологические картины исследуемых процессов, иногда помогала в понимании экологических особенностей изучаемых растений отошла от непосредственных проблем генетики в БИН, нас все больше волновали чисто эмбриологические и экологические проблемы. Тем более что институт включился в программу исследования целинных земель Казахстана, и я была подключена к изучению основных ценозообразователей Казахстанских степей – разных видов ковыля. В нетронутых казахстанских степях, в районе Кургальджино, недалеко от Целинограда, был разбит лагерь БИНовской, преимущественно геоботанической экспедиции. Всего 10–14 дней я провела при сборе материала, но навсегда полюбила и казахстанские степи с их удивительным ароматом, и сотрудников лаборатории аридной зоны отдела геоботаники. Руководил отделом академик Е.М. Лавренко.

Это были сподвижники. Как у них было все организовано! Каждый знал свои обязанности и четко их исполнял. Никаких разногласий, полная взаимовыручка и помощь друг другу. Это были люди другого сорта.

Когда я впервые попала в ковыльные степи, мне казались они однообразными. В них я совсем не могла ориентироваться. Я с трудом находила место, где я проводила наблюдения за цветением разных видов ковылей и собирала материал для фиксации. В конце дня я блуждала, добираясь до нашего лагеря. Я очень боялась совсем заблудиться. Как странно, в лесу я никогда не теряла дороги. Я всегда могла вернуться по той же тропинке, где вошла в лес. А здесь так терялась. Коллеги мне пришли на помощь. Они достали для меня высокие деревянные жерди, которые так ценились в безлесной степи. Они же мне помогли их вбить в потрескавшуюся от засухи очень плотную землю на расстоянии примерно 50 м друг от друга, отмечая путь до моего участка. Только после этого я смогла без труда добраться до базы. Но зато как в степи чудесно! Как приятен горький запах полыни, и ты видишь, как трепещет ковыль, слышишь, как дышит и живет степь. Работать в содружестве с этим коллективом было одно удовольствие. Приехав домой, я вдохновенно написала в их сборник статью по экологии ковылей, отметив такую генетическую особенность, как возможность создания чистых линий ковылей при постоянном самоопылении и их периодическом скрещивании. Давала и эмбриологическую характеристику ковылей в их изданиях. Е.М. Лавренко был очень доволен. А потом он всегда представлял мои статьи в «Доклады АН», очень скрупулезно их проверял.

Конференции по апомиксису

Уже в 1966 г. я участвовала в первой конференции по апомиксису, которая проходила в Саратове. При знакомстве с классификациями апомиксиса мне показалось, что наиболее распространенная у нас классификация Поддубной-Арнольди не имеет стержня, а дает лишь перечисление явлений, которые происходят при апомиксисе. Классификация С.С. Хохлова – логична, легче запоминается, но уж больно оригинальны термины, да к тому же ими почти никто не пользуется, кроме исследователей

саратовской школы. Поэтому мне подумалось, что ее надо как-то доработать. Вот на эту конференцию я и повезла свою классификацию, назвав доклад «Некоторые подходы к изучению апомиксиса». Я ее доложила. Как ни странно, С.С. Хохлов отнесся к ней благосклонно. Напал лишь Л.В. Колесник из Молдавии, назвав ее «беспринципной». Принципы у нее как раз были, он их не понял. Следующий доклад в Москве на межвузовской конференции для ясности я назвала «Принципы эмбриологической классификации апомиксиса». А уж статью, которую меня попросил написать П.М. Жуковский в недавно открывшийся журнал «Генетика», я специально назвала «Эмбриологическая классификация апомиксиса». Одно из добрых дел, которое сделала первая апомиктическая конференция, кроме объединения исследователей этой проблемы, – это письмо, которое от имени конференции было направлено в ВАК с просьбой пересмотреть отрицательное решение по поводу докторской диссертации С.С. Хохлова. Диссертация была давно написана, но в годы гонений на биологов его критики и справа и слева не дали ему ее защитить. Прошло много лет после отклонения диссертации, но, тем не менее, С.С. Хохлов с успехом руководил кафедрой генетики СГУ и, будучи доцентом, создал оригинальную школу исследователей проблем апомиксиса. Он стал признанным лидером. Справедливость восторжествовала – ВАК согласился-таки с присуждением степени доктора наук С.С. Хохлову.

Вторая конференция по апомиксису была организована в Новосибирске Д.Ф. Петровым в 1968 г. На нее тоже с энтузиазмом откликнулись исследователи и собралась довольно многочисленная аудитория. Однако, к сожалению, это совещание совпало с проводимой в Ленинграде генетической школой под эгидой кафедры генетики ЛГУ и непосредственно М.Е. Лобашова. Эта школа была тогда очень необходима генетикам. Многие предпочли поехать в Ленинград вместо Новосибирска. Посылаемые С.С. Хохлову телеграммы с просьбой посетить апомиктическую конференцию не достигли цели, он не приехал. А в результате обсуждение докладов на нашей конференции было не столь интересным, а итоги конференции не столь значимыми.



Сергей Спиридонович Хохлов.

На этой конференции я уже продемонстрировала препараты по гемигамии *Rudbeckia laciniata*, где подтверждалось явление стимуляции развития оплодотворенной яйцеклетки ядром спермия без слияния ядер гамет. Это явление было открыто замечательным итальянским ученым Эмилио Батталья и доложено в Париже на Международном ботаническом конгрессе в 1945 г. Автор это явление назвал семигамией (по-русски: полуоплодотворение). Образующийся зародыш имел ядра разной ploidy: диплоидные – ядра нередуцированной яйцеклетки и гаплоидные – ядра спермия (при нормальном спорогенезе). В 1968 г. я показывала, что во время первого и второго синхронного деления ядер гамет, производных спермия и яйцеклетки, фигуры деления могут сливаться и в результате возникают химерные зародыши с разноploidными ядрами. Позднее в связи с лингвистической ошибкой термина, я заменила его на гемигамию. После публикации моей статьи в «Докладах АН СССР» в 1971 г. у меня появился контакт с Э. Баттальяй, который длился долгие годы. Он даже посвятил мне позднее одну из своих шахматных задач, опубликованную в голландском шахматном издании.

В это время (в 1968 г.) на кафедре генетики ЛГУ под руководством М.Е. Лобашова работала плеяда молодых очень способных генетиков. Молодые выпускники и аспиранты кафедры



Эмилио Батталья (Emilio Battaglia).

К.В. Квитко, С.Г. Инге-Вечтомов, И.А. Захаров стажировались за границей и овладели новыми методами исследования. На генетической школе 1968 г. читались лекции по многим аспектам генетики, в том числе были и лекции по споровому анализу. В совместной статье Захарова и Инге-Вечтомова как раз и изложен способ освобождения клеток от каллозных клеточных оболочек. Саратовцы из ленинградской школы привезли много новых идей. В дальнейшем ими была очень удачно применена идея использования цитазы для освобождения от клеточных оболочек не только спор, но и зародышевых мешков. В это время я исследовала тотальные препараты зародышевых мешков рудбекии и разработала иной способ приготовления препаратов и их окраски, чем саратовцы. Его оформили как изобретение, используя их методику как прототип. Ну и столько неприятностей я получила из-за этого! Нажила только врагов. Лучше ничего не изобретать!

Следующая конференция по апомиксису была проведена в 1971 г. в Тбилиси. Организатором была д.б.н. Г.В. Канделаки. На этой конференции я и моя аспирантка Л. Ворсобица сообщали уже об обнаружении явления гемигамии в семействе Амариллисовых – *Zephyrantes carinata*, позднее оказавшемся – *Z. macrosiphon*.

А вот уж четвертая конференция, назначенная на весну 1973 г., была трагической. Буквально

когда уже были куплены билеты, пришло сообщение о внезапной безвременной кончине С.С. Хохлова. Это был шок. Мы потеряли лидера этого направления исследований. Человека оригинального, изобретательного ума и очень доброжелательного.

Доклад М. Поповского и книга «1000 дней академика Вавилова»

В период хрущевской оттепели приоткрылись возможности познакомиться с некоторыми документами, касающимися развития событий в биологии. В 1963 г. (64?) к нам в Ботанический институт был приглашен исследователь закрытых биологических архивов и журналист Марк Поповский. Он изучал архивное дело Н.И. Вавилова. Вероятно, он получил доступ к этому делу «по благу», в связи с тем, что он был сыном следователя А. Поповского, который, может быть, имел касательство к делу Н.И. Вавилова.

В ВИР М. Поповский с этим докладом не пошел, хотя и был туда приглашен. Очень уж много осталось там деятелей «мичуринского» направления, участников этих событий. Прикоснувшись к делу Вавилова, Марк не мог молчать. Он не мог вынести позора, который падал и на семью в связи с деятельностью его отца. Свои материалы о Вавиллове ему удалось опубликовать. В художественно-литературном казахстанском журнале «Простор» появилась повесть «1000 дней академика Вавилова» – о последних почти трех годах жизни Николая Ивановича. Я ее читала. Отдельным изданием я этой повести не видела, но она вышла: М. Поповский «Дело академика Вавилова». М., 1991.

Директором Ботанического института в это время был член-корреспондент АН СССР А.А. Федоров. По просьбе Шлыкова он организовал заседание Ботанического общества и дал Шлыкову слово для изложения своих научных достижений. Его лысенковских позиций не затрагивали. Возвращения к ранее изложенной Поповским теме не было. Ничего запоминающегося в его докладе я не услышала. Он просто стерся из моей памяти. Шлыков вскоре исчез из ВИР. Я его позднее встретила в Сухуми. Он работал в Абхазии, как-будто, на станции субтропических культур.

Спустя некоторое время в Ленинград приехал А.Р. Жебрак и меня спрашивал, действительно ли М.А. Поповский сообщил о сексотовской деятельности Г.В. Шлыкова против Н.И. Вавилова. – «Да.» – А.Р. Жебрака это поразило. Шлыков был его давним товарищем еще по институту (Тимирязевке). Они дружили домами. В юности у них даже была одна дама сердца. Но что поделаешь, она предпочла другого (как она ошиблась!). Антон Романович поддерживал (по существу, тогда содержал) семью Шлыкова, когда тот был в заключении. Ему было известно, что Шлыков попал в заключение (в конце 1920-х гг.) якобы по наговору после какой-то экспедиции в связи с нелегальными связями за границей. После выступления М. Поповского стало ясно, что этот деятель был арестован за спекуляцию. Он и был завербован в сексоты, вероятно, в это время и поэтому скоро освобожден. Антон Романович долго молчал, потом сокрушался и долго не мог успокоиться. Такого предательства он не мог вынести. Все же после этого разговора он пошел в БИН, где разговаривал с А.А. Федоровым, очевидно, и по этому вопросу (а заодно зашел в детсад, поинтересовался условиями его жизни и даже дегустировал обед ребятишек. Он показался ему водянистым. Посетил и детскую спальню. Выспрашивал, почему же дети так часто болеют? Этот сад посещала его внучка, – А.Р. Жебрак все должен был знать. Он был очень заботливым дедушкой).

Это был последний приезд Антона Романовича в Ленинград и наша последняя встреча. Он захотел сфотографироваться со своей внучкой Риночкой. Мы это осуществили в знаменитой фотографии Булла на Невском. Антон Романович не любил фотографироваться и его фотографий было крайне мало, но тут захотел. Мы долго поднимались по крутой лестнице на самый верх, под крышу. Я беспокоилась за его сердце, часто останавливались. Ведь он перенес уже несколько инфарктов за свою такую тяжелую научную жизнь.

Последние дни А.Р. Жебрака

Детищем Антона Романовича была Тимирязевка. Его мечтой было туда вернуться. Но Тимирязевка и, конечно, кафедра сильно изме-

нились за эти годы. Не было надежд вернуться туда в результате свободных выборов. А.Р. Жебрак долго обдумывал возможности возвращения на свою кафедру. Решил поговорить в ЦК КПСС. Там у него остались еще знакомые, с которыми он учился в Институте Красной Профессуры. Антон Романович предполагал, что при засилии в это время лысенковцев в Тимирязевке ему не удастся туда вернуться при свободном конкурсе. А раз его незаконно прежде снимали с должности, то нельзя ли сначала, до конкурса, назначить его исполняющим обязанности, а потом уж провести конкурс. (Очевидно, он хотел сказать: «Вы меня снимали – вы меня и восстановите»). В ЦК он пошел и разговаривал по этому поводу с Л.Ф. Ильичевым. Но поскольку только что произошло смещение Н.С. Хрущева, ЦК пришел к выводу, что везде должно быть замещение вакансий в результате свободных выборов, исключений не предполагалось. Поддержки не получилось. Разговор был тяжелым и неблагоприятным. Заболело сердце. Он пришел домой и молча лег в постель. Измученное сердце не выдержало такой нагрузки. Врачи не распознали очередного инфаркта. Умер Антон Романович 20 мая 1965 г.

Значительно позже, почти через 30 лет, я увеличила его портрет из имевшейся у меня фотографии и в знак благодарности подарила его Институту генетики АН БССР, который развился из Института биологии и возник на месте, спроектированном в 1958 г. Директор института академик АН БССР Л.В. Хотылева сердечно поблагодарила меня за этот портрет. Это уже было в 1991 г., когда там состоялся очередной Генетический съезд, увы, уже в другом государстве. Все-таки этот институт, еще при Н.В. Турбине, принял его, опального, организовал лабораторию, но, к сожалению, он руководил там работами недолго. Он надеялся, что его сын, закончив аспирантуру, будет продолжать его работы в этой лаборатории. Но, к сожалению, в своем сыне он не нашел поддержки и продолжения своих работ. А Институт генетики АН БССР его помнит, на фасаде нового здания висит мемориальная доска. Моя дочка сфотографировалась у этой мемориальной доски в свой единственный приезд в Минск в конце 1980-х гг.

Запоздалое признание

В 1989 г., в период перестройки, когда правительство наконец оценило отчаянную борьбу ученых за истинную генетику против лысенковщины (борьбу не на жизнь – на смерть), оставшихся в живых ученых наградили Звездами Героев с присвоением званий Героев Социалистического Труда Советского Союза. Фотографии этой группы ученых можно найти в книге С.Э. Шноля «Герои и злодеи российской науки» (1997). К сожалению, лица этих прекрасных людей трудно разглядеть из-за размеров фотографии. Но их было много. Увы, сил и времени для продолжения плодотворной работы у них уже не оставалось. Среди них на этой фотографии я с радостью увидела Е.Н. Герасимову-Навашину. Воинствующий защитник генетики И.А. Рапопорт, заслуживший все-таки звание Героя, это высшее звание страны (несмотря на дважды отклоненное представление к званию Героя за его героизм во время Отечественной войны), тоже был на этой фотографии. К сожалению, он в том же месяце погиб от травм, полученных при наезде на него автомобиля. Не так много жизни осталось и другим героям науки. На этой фотографии был и незабвенный Н.Н. Воронцов, который поддерживал нас, биологов, грантами и соросовскими стипендиями во время лихолетья 1990 гг.

Жаль, что не были награждены этим званием люди, положившие свои жизни в борьбе за истинное знание!

Конкурса на должность заведующего кафедрой генетики в Тимирязевке все не было. Это место долго пустовало. Все же радует то, что ее заведующим позднее стал ученик А.Р. Жебрака Г.В. Гуляев, работавший после сессии 1948 г. в Пензе все долгие годы расцвета лысенковщины и защитивший свою докторскую диссертацию далеко от Москвы. В Тимирязевке он благополучно прошел конкурс.

В 2002 г. на кафедре генетики и селекции было проведено торжественное заседание, посвященное 70-летию кафедры и 100-летию юбилею со дня рождения А.Р. Жебрака. К этому заседанию был выпущен сборник статей молодых специалистов. Юбилей А.Р. Жебрака был отмечен в библиотеке ВАСХНИЛ совместно с посольством республики Беларусь в конце декабря 2001 г. Выступали бывшие студенты

фарминститута, слушавшие его лекции, академик РАЕН И.М. Суриков, сотрудничавший с ним еще в Минске при переводе каких-то изданий. Рассказывал об отце один из сыновей А.Р. Жебрака Борис. Выступали и много других, знавших его людей.

В Минске было проведено торжественное заседание Президиума Национальной Академии наук Республики Беларусь (да, там, где его терзали в 1947 г.). Надеюсь, что новые академики повинились за деяния прежних. Была организована и выездная сессия в его родную деревню Збляны. В Беларуси готовится к выходу юбилейная книга. А где-то в новостройках Минска предполагается увековечить его имя в названии улицы.

Крах Лысенко, изменения в ВАСХНИЛ

После смещения Н.С. Хрущева поддержка Т.Д. Лысенко кончилась и ситуация в биологии начала изменяться. Вскоре была создана комиссия АН СССР под председательством академика М.В. Келдыша. Было заключение о безграмотности в постановке опытов и бесплодности многолетних работ Лысенко. Вскрытые факты не оставляли сомнений в правильности выводов этой комиссии. Заключение было, но по-настоящему оргвыводов не последовало. Широкого общественного осуждения деятельности Лысенко так и не было. Преступления Лысенко перед наукой, настоящими учеными (генетиками и не генетиками), а также просто перед народом не были раскрыты и публично осуждены. Лысенко не был и привлечен к судебной ответственности за тот урон, который он нанес сельскому хозяйству. Не было возбуждено против него никаких дел. Он как был, так и оставался до смерти (осенью 1976 г.) академиком трех академий, Героем Социалистического Труда, награжденным 8 (или 10) орденами Ленина! Он сохранил за собой все материальные блага (гонорар академика, зарплата, дача, персональная машина, спецбольница, снабжение продуктами и т. п.). Под его руководством так и работал огромный коллектив из почти полутора сотен сотрудников на Экспериментальной базе АН СССР «Горки Ленинские». Не лишили его несправедным путем полученных званий и после смерти. Похороны его проходили торжественно

усилиями ВАСХНИЛ. Несли много наград. Было много венков, правда, ленты на них были пустыми, без подписей. Не решились написать «вечная память» или «дорогому и любимому». Один из венков нес Э.А. Жебрак, правда, «по долгу службы». Что думал он тогда? За гробом шел и Н.В. Турбин.

Но дыхание Лысенко все еще ощущалось: повсюду на руководящих местах его ученики и последователи – от опытных полей до министерств.

Вскоре после падения Лысенко (в 1965 г.) в Академии ВАСХНИЛ произошли перемены. Президентом ВАСХНИЛ в то время был П.П. Лобанов, но долго пустовало место академика-секретаря отделения растениеводства. ЦК решило на эту должность «сосватать» Н.В. Турбина. Но прежде всего, для этого надо было стать академиком ВАСХНИЛ. При поддержке президента Лобанова с большим трудом, после трех голосований Турбин преодолел лысенковскую оппозицию и стал академиком ВАСХНИЛ. С 1967 г. Н.В. Турбин стал академиком-секретарем, возглавив отделение растениеводства и селекции. Турбин переехал в Москву. В 1969 г. Н.В. Турбин возглавил Всесоюзное общество генетиков и селекционеров – ВОГиС, заручившись поддержкой ЦК КПСС на избрание его в академики АН СССР. Однако при очередном избрании академиком выступили против академика Н.В. Цицин и Н.П. Дубинин, напомнив ему лысенковские грешки. Турбина не приняли академики.

XIV Международный генетический конгресс в Москве

В 1978 г. в Москве был проведен XIV Международный генетический конгресс. Вероятно, он был утвержден взамен того, VII Генетического конгресса, отмененного в 1937 г. Этот конгресс был подготовлен Академией наук СССР, Академией ВАСХНИЛ и Всесоюзным генетическим обществом и проведен пышно. Открытие состоялось в огромном Кремлевском концертном зале. За столом президиума съезда сидел цвет мировой и советской генетики, которая только начала обретать себя. Среди них был Д.К. Беляев, Н.П. Дубинин, Н.В. Турбин... Огорчало то, что много известных генетиков, особенно из США, Англии и ряда других стран не приехало на конгресс в знак протеста против

ввода наших войск в Афганистан. Политика все-таки помешала общению ученых. Все же работа конгресса не была сорвана. Не приехавших докладчиков заменили русские исследователи, доклады которых ранее не были включены в программу. Меня попросили сделать доклады даже на двух секциях – на секции апомиксиса и генетики гамет. Хорошо, что я на всякий случай взяла свои красивые цветные слайды. Я прочитала доклады «Немигамы in plants» – о цитоэмбриологических основах гемигамии и ее генетическом эффекте. Но мне пришлось в Москве тратить много времени для подготовки доклада на английском. А это жаль... В вестибюле Кремлевского дворца я встретила с О. Василевой. Она в прямом смысле сгребла меня в охапку и расцеловала – так ей были приятны воспоминания об аспирантских годах на ленинградской кафедре генетики. К этому времени она уже сделала карьеру в Болгарии и стала заведующей цитогенетической лабораторией Академии наук в Софии. (Уже потом, в 1989 г., она пригласила нас, Т.С. Фадееву, Л.А. Чубареву и меня на 4-ю цитогенетическую конференцию в Болгарию. Я прочитала доклад о классификации апомиксиса и представила постер, совместный с С.Е. Дунаевой и О.Н. Ковалевой, по постгамной несовместимости при получении гаплоидов у ячменя, . Наши доклады О. Василевой понравились, как и другим руководителям конференции, и они избрали нас почетными членами Болгарской АН, после чего прислали нам соответствующие документы).

Заседания секций XIV Международного генетического конгресса проходили в Московском университете. У нас были организованы секция апомиксиса, руководителем которой был профессор Д.Ф. Петров, и круглый стол, чтобы пообщаться с коллегами. Как было хорошо, что мы познакомились с теми исследователями, которые работали в нашей области. Завязались научные связи с нашими коллегами: с Г. Ноглером из Швейцарии, учеником А. Рутишаузера, с С. Аскером из Швеции, И. Савиданом и Р. Чёум из Франции, Франком из ГДР и многими другими. Пышный прием состоялся в Кремле!

Наступала новая пора? В 1979 г. покинул пост президента ВАСХНИЛ П.П. Лобанов, новым президентом стал П.П. Вавилов, одно-



XIV Международный генетический конгресс. Москва, 1978: Ив Савидан (Франция), Д.Ф. Петров, Регина Чёум (Франция), сзади В. Тырнов.

фамилец великого Н.И. Вавилова. Он сформировал свой кабинет. Место академика-секретаря отделения растениеводства и селекции вместо Н.В. Турбина занял А.В. Пухальский, который проработал в ВАСХНИЛ, будучи ее главным ученым секретарем при Лысенко, 21 год.

Список используемой литературы

- Александров В.Я. Трудные годы советской биологии. СПб: Наука, 1992. 262 с.
- Бахтеев Ф.Х. Николай Иванович Вавилов. Новосибирск: Наука, 1987. 272 с.
- Вишнякова М.А. «Милая и прекрасная Леночка». Елена Баулина – жена и соратница Николая Вавилова. СПб: Серебряный век. 2007. 152 с.
- Воронцов Н.Н., Голубовский М.Д., Изюмова Е.А. Владимир Павлович Эфроимсон – выдающийся отечественный генетик (к 80-летию со дня рождения) // Бюл. Моск. об-ва испытателей природы. Отдел биологии. 1989. Т. 54. Вып. 3. С. 96–109.
- Гранин Д.А. Зубр. Л.: Сов. писатель, 1987. 288 с.
- Дубинин Н.П. История и трагедия советской генетики. М.: Наука, 1992. 383 с.
- Есаков В., Иванова С., Левина Е. Из истории борьбы с лысенковщиной // Изв. ЦК КПСС. 1991. № 4. С. 125–141; № 6. С. 157–173; № 7. С. 109–121.
- Жебрак А.Р. Синтез новых видов пшениц. М.: Сельхозгиз, 1944. 185 с.
- Жебрак А.Р. Полиплоидные виды пшениц. М.: Наука, 1957. 124 с.
- Жебрак А.Р. Курс ботаники. М.: Сов. медицина, 1959. 520 с.
- Завадовский М.М. Страницы жизни. История одного исследования. М.: Изд-во МГУ, 1991. 336 с.
- Захаров И.А., Инге-Вечтомов С.Г. Выделение аскоспор дрожжей без использования микроманипулятора // Исследования по генетике. 1964. Вып. 2. Изд-во ЛГУ. С. 134–239.
- Иванов Н.Д. О новом учении Т.Д. Лысенко о виде // Ботан. журнал. 1952. Т. 37. № 6. С. 820–837.
- Илизаров Б.С. Тайная жизнь Сталина. М.: Вече, 2002. 479 с.
- Инге-Вечтомов С.Г. Не проигрывайте выигрышных партий. К 100-летию М.Е. Лобашова // Генетика. 2007. Т. 43. С. 1–12.
- Лобашов М.Е. Генетика: курс лекций. Л.: Изд-во ЛГУ, 1963. 473 с.

- Лобашов М.Е. Генетика. Учебное пособие. 2-е изд. Л.: Изд-во ЛГУ, 1967. 751 с.
- Поповский М.А. Дело академика Вавилова М.: Книга, 1991. 303 с.
- Рапопорт И.А. Ученый, воин, гражданин. Очерки, воспоминания, материалы. М., 2003. 335 с.
- Репин Л. Судилище // Комсомольская правда. 1989. 23 декабря. № 295.
- Сойфер В.Н. Власть и наука. Разгром генетики в СССР. М.: Лазурь, 1993.
- Сойфер В. Н. Власть и наука. Разгром коммунистами генетики в СССР. М.: СеРо, 2002. 1021 с.
- Солнцева М.П. Эмбриологическая классификация апомиксиса покрытосеменных // Генетика. 1969. Т. 5. № 8. С. 20–31.
- Солнцева М.П. О поведении ядер половых клеток и образовании мозаичного зародыша при семигамии у *Rudbeckia laciniata* L. // Докл. АН СССР. 1971. Т. 197. 1. С. 234–237.
- Солнцева М.П. Что же такое апомиксис у цветковых растений? // Ботан. журнал. 1991. Т. 76, № 6. С. 81–88.
- Солнцева М.П., Левковский В.П. Изобретение: Способ изготовления препаратов зародышевых мешков растений // Бюл. открытий, изобретений и товарных знаков. 1979. № 37. С. 6.
- Солнцева М.П., Вишнякова М.А., Дунаева С.Е. Эмбрио- и эндоспермогенез при межвидовой гибридизации ячменя *Hordeum vulgare* × *H. bulbosum* (Poaceae). // Ботан. журнал. 1992. Т. 77. № 8. С. 10–20.
- Тимофеев-Ресовский Н.В. Очерки, воспоминания, материалы. М.: Наука, 1993. 394 с.
- Турбин Н.В. Генетика с основами селекции. (Учебник для гос. ун-тов). М.: Сов. наука, 1950. 392 с.
- Турбин Н.В. Дарвинизм и новое учение о виде // Ботан. журнал. 1952. Т. 37. № 6. С. 798–819.
- Хотылева Л.В. Академик Антон Романович Жебрак. К 70-летию со дня рождения // Полиплоидия и селекция. Минск: Наука и техника, 1972. С. 3–9.
- Чирва Ф. Сотворение чуда // Литературная газета. № 35. 22 марта 1962.
- Шноль С.Э. Герои и злодеи российской науки. М.: Крон-Пресс, 1997. 463 с.
- Шноль С.Э. Герои, злодеи, конформисты российской науки. М.: Крон-Пресс, 2001. 874 с.
- Battaglia E. Semigamia chez *Rudbeckia sullivantii* Boynton et Beadie (Compositae) // Proc. 8th Intern. Bot. Congr. (Paris). 1945. P. 245–247.
- Dunn L.C. Science in the USSR. Soviet Biology // Science. 1944. V. 99. № 2561. P. 65–67.
- Dunn L.C. Scientific interchange between the United States and Soviet Russia // Science. 1945. V. 101. № 2617. P. 2000–2001.
- Sax K. Soviet Biology // Science. 1944. V. 99. № 2572. P. 298–299.
- Solntseva M.P. Apomixis and hemigamy as one of its forms // Proc. Ind. Nat. Sci. Acad. 1978. V. 44. P. 78–90.
- Solntseva M.P. Nucleus polyploidization in hemigamic embryos // XIV Intern. Genet. Congr. M., 1978. P. 44.
- Solntseva M.P., Dunaeva S.E., Kovaleva O.N. Cytoembryology postgamic incompatibility in obtaining haploids of barley with use of *Hordeum bulbosum* L. // Четверта национална конференция по цитогенетике. 2–6 октомври. 1989. Враца (Болгария). С. 153–161.
- Zhebrak A.R. Soviet Biology // Science. 1945. V. 102. № 2649. P. 357–358.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ЗАКОНА РЯДОВ ГОМОЛОГИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ Н.И. ВАВИЛОВА

И.Б. Рогозин^{1,2}, В.И. Глазко³, Е.В. Кунин¹

¹Национальный информационный центр по биотехнологиям NLM, Национальный институт здоровья, Бетезда, США, e-mail: rogozin@mail.nih.gov; ²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия; ³РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева, Москва, Россия

Редкие геномные мутации (rare genomic changes – RGCs) часто являются высокоинформативными признаками, надежно характеризующими таксоны на молекулярном уровне. Такие признаки играют все большую роль в реконструкции «дерева жизни», так как считается, что они меньше подвержены влиянию основного артефакта филогенетического анализа – гомоплазии. Нами был предложен новый вариант RGC, обозначенный как RGC_CAM (консервативные множественные аминокислотные замены – Conserved Amino acids-Multiple substitutions), учитывающий такие аминокислотные замены $X > Y$, которые: а) локализованы в гомологичной позиции множественного выравнивания аминокислотных последовательностей, кодируемых ортологичными генами, б) в исследуемом выравнивании наблюдаются два типа аминокислот (X и Y), аминокислота Y присутствует в одном или двух родственных таксонах, аминокислота X характеризует более широкий спектр таксонов, и в) переход из X в Y требует двух или трех нуклеотидных замен. В данной работе проведен анализ уровня гомоплазии RGC_CAM, возникающей в результате параллельных аминокислотных замен в 462 генах из 19 эукариотических видов. Обнаружено, что такие параллельные изменения наблюдаются много чаще в ветвях филогенетического дерева, которые более близки по времени дивергенции к предковому виду по сравнению с более удаленными ветвями. Это соответствует закону Н.И. Вавилова о гомологических рядах в наследственной изменчивости и согласуется с коварионной моделью молекулярной эволюции.

Введение

Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости Николая Ивановича Вавилова в значительной степени лег в основу формирования новой области исследований – эволюционной генетики. Суть и уникальность его заключаются в выявлении связи между параллелизмом рядов изменчивости и близостью происхождения разных видов и родов или, другими словами, генетической обусловленности фенотипической изменчивости в различных таксономических группах (Vavilov, 1922).

Явление параллелизма привлекало внимание многих естествоиспытателей, в том числе и Ч. Дарвина, который писал: «Под этим термином (аналогичной или параллельной изменчивостью) я разумею, что одинаковые признаки время от времени (occasionally) проявляются у некоторых разновидностей или рас, ведущих на-

чало от одного и того же вида, и, реже, в потомстве отдаленных видов... Случаи аналогичной изменчивости в отношении их происхождения могут быть подразделены на две категории: во-первых, на случаи, зависящие от неизвестных причин, действующих на одинаковые конституции, а отсюда и варьирующие одинаково, и, во-вторых, на такие случаи, которые обязаны выявлению признаков более или менее отдаленных предков» (Цит. по: Вавилов, 1935).

Параллелизм изменчивости признаков объединяет целый ряд феноменов, начиная с присутствия у разных таксонов истинно общих (полученных от общего предка) генетических признаков, а также независимые друг от друга события: собственно параллельные изменения, обратные замены (реверсии) и конвергентную изменчивость (Юрченко, Захаров, 2007). Эта сложность приводила к критике закона Н.И. Вавилова (например, Филипченко, 1924). Очевид-

но, что только сравнительная оценка вклада в наблюдаемый параллелизм общности генетических основ и фиксации случайных независимых изменений в связи с их относительной приспособленностью может позволить выявить механизмы возникновения параллелизма. Одним из наглядных примеров сложности такой задачи могут быть современные работы по поискам и картированию главных генов количественных признаков, в которых достаточно часто обнаруживается, что одинаковое проявление одного и того же признака может быть обусловлено полиморфизмом разного набора главных («критических») для этого признака генов (например, Sinha *et al.*, 2006).

Сложность механизмов, лежащих в основе параллелизма изменчивости в близких таксонах, может приводить к неоднозначности в филогенетических построениях. Несмотря на развитие методов молекулярной генетики, до сих пор не удалось количественно описать параллельные замены на молекулярном уровне. В настоящее время сравнение секвенированных последовательностей геномов разных видов широко используется для филогенетического анализа и становится основной стратегией реконструкции эволюционной истории живых организмов (Wolf *et al.*, 2002; Snel *et al.*, 2005). Редкие геномные отличия (rare genomic changes – RGC), уникальные для отдельных таксонов, являются перспективными филогенетическими маркерами (Rokas, Holland, 2000; Nei, Kumar, 2001; Delsuc *et al.*, 2005; Boore, 2006). RGC соответствуют необратимым филогенетическим маркерам классической кладистики (синапоморфы или маркеры Хеннига) (Hennig, 1950; Rokas, Holland, 2000; Boore, 2006). RGC выбираются таким образом, чтобы отличия между ними были результатом единичных (или нескольких) редких мутационных событий $X > Y$, таких, что обратная мутация $Y > X$ была крайне маловероятной или даже невозможной. Нами недавно был предложен новый вариант RGC, обозначенный как RGC_CAM (множественные консервативные аминокислотные замены – Conserved Amino acids-Multiple substitutions), который основан на сравнительном анализе аминокислотных последовательностей (Rogozin *et al.*, 2007a). RGC_CAM подход предполагает выявление таких позиций в ами-

нокислотных последовательностях, которые консервативны в исследуемом таксоне (например, эукариоты) за исключением одного или нескольких видов (например, позвоночные), отличающихся присутствием в гомологичных позициях других аминокислот, объединяющих их в группу (рис. 1). RGC_CAM анализ предполагает, что характеристика, общая для основных эукариотических линий (растения, животные, грибы и *Apicomplexa*), является предковой, а отличающаяся от нее и выявленная у отдельной группы видов имеет более позднее происхождение (Rogozin *et al.*, 2007a). Анализ RGC_CAM выполняется с использованием статистических методов, позволяющих сравнить набор филогенетических гипотез и выбрать наиболее надежную в отношении оценки кладистической иерархии видов (Rogozin *et al.*, 2007a).

Hs	MSLIC S IS	N	EVPEHPCVSPVS ...
Mm	MSLIC S IS	N	EVPEHPCVSPVS ...
Dm	MALVCAL T	N	EVPETPVVSPHS ...
Ag	MSLVCSIS	N	EVPEHPCISPKS ...
Ce	MSFVCGIS	G	ELTEDPVVSQVS ...
Cb	MSFVCGIS	G	EPTEDPVVSPVS ...
At	M--NCAIS	G	EVPEEPVVSCKS ...
Sc	M--LCAIS	G	KVPRRPVLSPKS ...
Sp	M--FC S IS	G	ETPKPEVISRVS ...
Pf	MSI I CTIS	G	QTPEEPVIS-KT ...

Рис. 1. Пример RGC_CAM (подчеркнуты).

Сокращения: *Homo sapiens* (Hs), *Caenorhabditis elegans* (Ce), *Drosophila melanogaster* (Dm), *Saccharomyces cerevisiae* (Sc), *Schizosaccharomyces pombe* (Sp), *Arabidopsis thaliana* (At), *Anopheles gambiae* (Ag), *Plasmodium falciparum* (Pf), *Caenorhabditis briggsae* (Cb), and *Mus musculus* (Mm), *Brugia malayi* (Bm), *Aedes aegypti* (Aa), *Ciona intestinalis* (Ci), *Apis mellifera* (Am), *Cryptococcus neoformans* (Cn), *Dictyostelium discoideum* (Dd), *Nematostella vectensis* (Nv), *Strongylocentrotus purpuratus* (St) и *Trichoplax adhaerens* (Ta).

Существенной проблемой для применения методов RGC в эволюционных исследованиях являются параллельные изменения, т. е. фиксация одних и тех же аминокислотных замен в разных линиях, не обусловленных наличием общего предшественника и возникающих независимо друг от друга вследствие случайных причин (Telford, Budd, 2003). Метод RGC_CAM способствует уменьшению количества ошибок

в оценках гомоплазии, поскольку учитывает только такие аминокислотные замены, которые возникают в результате двух или трех нуклеотидных замен. Множественные нуклеотидные замены редки, так что вероятность внесения ошибок в оценки гомоплазии существенно ниже, чем при включении в анализ аминокислотных замен, возникающих при однонуклеотидных отличиях (Averof *et al.*, 2000; Silva, Kondrashov, 2002). Однако это не гарантирует полного отсутствия таких ошибок при использовании RGC_CAM метода (Rogozin *et al.*, 2007a). В этой связи нами разработана схема прямой оценки возможного количества параллельных нуклеотидных замен, приводящих к появлению RGC_CAM. Оказалось, что такие параллельные замены могут возникать много чаще во внутренних ветвях отдельных таксономических единиц, более близких к общему предку по сравнению с отличиями между таксономическими единицами, расхождение которых является относительно более поздним событием. Полученные данные на молекулярном уровне соответствуют известному закону Н.И. Вавилова о гомологических рядах в наследственной изменчивости, а также коварионной модели молекулярной эволюции.

Материалы и методы

462 выравнивания консервативных белков, использованных в анализе, были сформированы на основании базы данных ортологичных генов euKaryotic Orthologous Groups (KOGs) (Tatusov *et al.*, 2003) и включали ортологичные гены 10 эукариотических видов с полностью секвенированными геномами: *Homo sapiens* (Hs), *Caenorhabditis elegans* (Ce), *Caenorhabditis briggsae* (Cb), *Drosophila melanogaster* (Dm), *Saccharomyces cerevisiae* (Sc), *Schizosaccharomyces pombe* (Sp), *Arabidopsis thaliana* (At), *Anopheles gambiae* (Ag), *Plasmodium falciparum* (Pf), *Mus musculus* (Mm) (Rogozin *et al.*, 2007a). Эти последовательности доступны на сайте ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/koonin/RGC_CAM/. К этим последовательностям с использованием программы COGNITOR (Tatusov *et al.*, 2003) были добавлены ортологичные последовательности из других эукариотических геномов: *Brugia malayi*

(Bm), *Aedes aegypti* (Aa), *Ciona intestinalis* (Ci), *Apis mellifera* (Am), *Cryptococcus neoformans* (Cn), *Dictyostelium discoideum* (Dd), *Nematostella vectensis* (Nv), *Strongylocentrotus purpuratus* (St), *Trichoplax adhaerens* (Ta). Для того чтобы уменьшить проблемы, связанные с ошибками выравнивания последовательностей, в анализ включали только те, выравнивание которых было однозначным и не вызывало сомнений: все участки, содержащие делеции или инсерции даже в одной последовательности, удалялись из анализа вместе с 5 прилегающими позициями (Rogozin *et al.*, 2007a, b). Метод RGC_CAM подробно описан в статье И.Б. Рогозина и соавторов (Rogozin *et al.*, 2007a).

Результаты

Филогенетические взаимоотношения между животными, рассмотренными в работе, представлены на рис. 2. Длина ветвей оценена в единицах RGC_CAM метода. Обнаружено, что три нематоды принадлежат к быстро эволюционирующей линии (рис. 2), что неизбежно приводит к затруднениям при построении филогенетических деревьев с использованием традиционных методов (Delsuc *et al.*, 2005; Philippe *et al.*, 2005). Это хорошо согласуется с ранее полученными данными (Aguinaldo *et al.*, 1997). Млекопитающие являются наиболее медленно эволюционирующей группой; у вторичноротых (deuterostome) обнаруживается высокий уровень изменчивости по скоростям эволюции, включая быстро эволюционирующих иглокожих и оболочечников (морской еж *St* и *Ciona intestinalis* Ci, рис. 2). Насекомые эволюционируют с меньшей скоростью, чем нематоды; насекомые и нематоды характеризуются относительно небольшой внутригрупповой изменчивостью скоростей эволюции (рис. 2).

К гомоплазии при использовании RGC_CAM метода могут приводить два основных эволюционных события: параллельные изменения (рис. 2) и обратные замены (Nei, Kumar, 2001; Rogozin *et al.*, 2007a, b). Метод RGC_CAM позволяет прямо оценивать возможный уровень гомоплазии (Rogozin *et al.*, 2008). Для получения таких оценок для параллельных замен использовалась схема, представленная на рис. 3. Два или три вида (например, человек–мышь

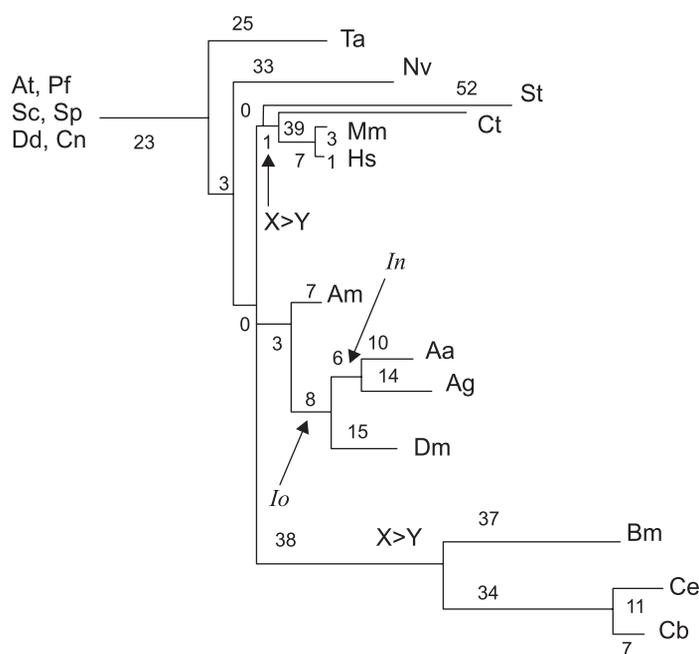


Рис. 2. Филогенетическое дерево, использованное в данном исследовании.

Числа рядом с ветвями дерева соответствуют числу RGC_CAM (длина ветви). Параллельные замены показаны как $X > Y$. *Io* – «старая» внутренняя ветвь насекомых, *In* – «новая» внутренняя ветвь насекомых (см. текст). Сокращения названий видов приведены на рис. 1.

или дрозофила–два вида москитов, рис. 3) характеризуются одной и той же аминокислотой Y, в то время как все остальные виды имеют другую аминокислоту X. В этом случае параллельные изменения являются наиболее вероятным объяснением, поскольку все другие сценарии требуют реализации, по крайней мере, трех событий.

Для метода RGC_CAM важным аспектом является набор видов внешней группы (аутгруппы), относительно которых исследуются аминокислотные замены: аминокислота в исследуемой позиции должна быть консервативна во всех видах аутгруппы и считается предковым состоянием (рис. 1) (Rogozin *et al.*, 2007b, 2008). Нами выполнен анализ комбинаций видов (от 12 до 19 видов), включавших от 1 до 8 внешних групп (аутгрупп) видов: At, Pf, Sc, Sp, Dd, Cn, Ta, Nv (суммарно 255 комбинаций) (рис. 2). Для насекомых и вторичноротых анализировали по две внутренние ветви, одна была ближе к «корню» исследуемого поддерева («старая» ветвь) и другая ближе к «листу» («новая» ветвь) (пример для насекомых приведен на рис. 2 [*Io* и *In*]). В случаях, когда в качестве аутгрупп включались все 8 или комбинации 7 видов,

параллельные RGC_CAM не обнаруживались среди вторичноротых, в ветвях насекомых и нематод наблюдались одно или два параллельных изменения. В отличие от этого для других комбинаций видов в аутгруппе было выявлено значительное количество параллельных изменений между нематодами (внутренняя ветвь *N*) и насекомыми, преимущественно в «старых» внутренних ветвях (табл. 1). «Старая» ветвь у насекомых (*Io*) только ненамного длиннее, чем «новая» ветвь (*In*) (8 RGC_CAM и 6 RGC_CAM соответственно; рис. 2), что не объясняет существенный избыток параллельных изменений в «старых» ветвях по сравнению с «новыми». Такая же тенденция наблюдалась и между «старыми» и «новыми» ветвями насекомых и «новыми» ветвями вторичноротых, со значительно большим количеством параллельных изменений, возникших в «старых» ветвях насекомых (табл. 1). Из этого следует, что скорость параллельных замен неодинакова, и в ряде случаев обнаруживается больше параллельных изменений в более древних ветвях.

Далее мы провели сравнение количества параллельных изменений в «листьях» дерева (ветви, которые ведут к конкретному виду, на-

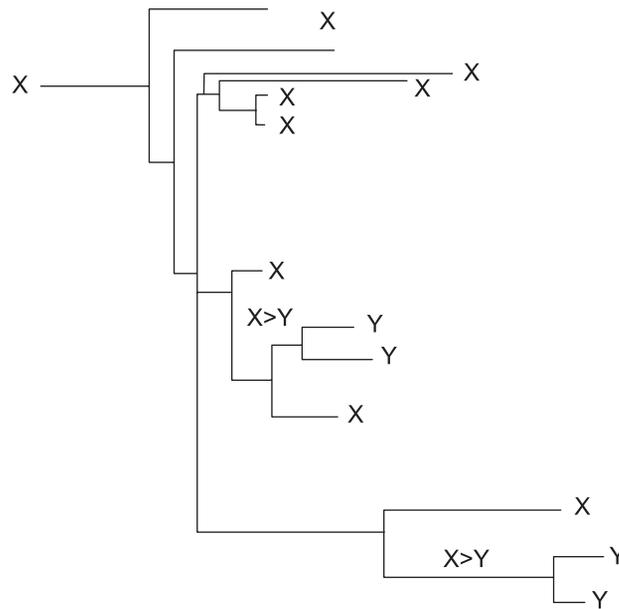


Рис. 3. Идентификация параллельных замен $X > Y$. Филогенетическое дерево аналогично дереву на рис. 2.

пример, ветвь между человеком и последним общим предком человека и мыши). Нами был выполнен сравнительный анализ двух ветвей, ведущих к двум видам москитов и двум видам нематод. «Листья» нематод примерно в 3 раза короче внутренних ветвей нематод, в то время как «листья» москитов примерно в 2 раза длиннее, чем «новые» внутренние ветви у группы видов насекомых (рис. 2). Очевидно, что при их сравнении можно было бы ожидать количество параллельных замен, близкое к выявляемым при сравнении N_{In} (табл. 1). Однако ни в одном из таких 4 сравнений параллельных изменений обнаружено не было. Это не может быть обусловлено малой длиной ветвей, поскольку параллельные замены обнаруживаются при сопоставлении значительно более коротких внутренних «старых» ветвей при сравнении I_o_{Do} (рис. 2). Отсутствие параллельных замен во внутренних «новых» ветвях хорошо согласуется с их повышенным количеством во внутренних «старых» ветвях рассмотренных групп видов, принадлежащих к более удаленным таксонам.

Для того, чтобы оценить статистическую достоверность наблюдаемых тенденций, была применена следующая схема анализа. В результате 255 попарных сравнений отобранных пар ветвей для различных комбинаций аутруп были выбраны уникальные параллельные за-

мены (повторяющиеся параллельные замены были исключены из анализа, поэтому конечное число рассматриваемых замен является объединением полученных в индивидуальных сравнениях). Для N_{I_o} сравнения выявлено 6 уникальных параллельных замен, остальные 3 варианта сравнений позволили выявить только 3 уникальные параллельные замены (табл. 2). Внутренняя ветвь нематод N была одной и той же при всех сравнениях, так что частоты параллельных замен зависели только от длин ветвей внутри группы видов насекомых. Отношение длины ветви I_o к суммарной длине всех других анализируемых ветвей было $\sim 0,2$ (рис. 2, табл. 2). Вероятность случайного выявления в этой короткой ветви 6 из 9 обнаруженных параллельных замен по биномиальному тесту около 0,003.

Несмотря на то что наблюдаемый избыток параллельных замен во внутренних ветвях статистически оказывается высоко достоверным, количество параллельных замен невелико (табл. 2). Для того чтобы увеличить разрешающую способность метода, нами было расширено определение RGC путем включения всех возможных аминокислотных замен (в отличие от соответствующих RGC_CAM, включающих только две или три нуклеотидные замены). Такая расширенная характеристика была обозначена как

Таблица 1

Распределение параллельных замен для нематод, насекомых и вторичноротых
для 255 комбинаций видов аутгруппы

Сравниваемые ветви	Число параллельных замен						
	0	1	2	3	4	5	> 5
<i>Io_Do</i>	240	15					
<i>In_Do</i>	255						
<i>Io_Dn</i>	128	127					
<i>In_Dn</i>	255						
<i>N_Io</i>		112	68	56	14	4	1
<i>N_In</i>	192	63					
<i>N_Do</i>	255						
<i>N_Dn</i>	238	16	1				

Обозначения ветвей дерева: N – внутренняя ветвь нематод; Io – «старая» внутренняя ветвь насекомых; In – «новая» внутренняя ветвь насекомых; Do – «старая» внутренняя ветвь вторичноротых; Dn – «новая» внутренняя ветвь вторичноротых (см. текст).

Таблица 2

Сравнение параллельных замен во внутренних и внешних ветвях нематод,
насекомых и вторичноротых

Параметр	Исследуемые ветви дерева			
	<i>N_Io</i>	<i>N_In</i>	<i>N_Ag</i>	<i>N_Aa</i>
Число RGC_CAM, %	6 (67)	1 (11)	0 (0)	2 (22)
Относительная длина ветви	0,201	0,169	0,365	0,265
Нормализованное число параллельных замен	29,9	5,9	0	7,5
Число RGC_CA, %	45 (45)	22 (22)	15 (15)	19 (19)
Относительная длина ветви	0,205	0,205	0,340	0,250
Нормализованное число параллельных замен	219,5	107,3	44,1	76
	<i>N_Do</i>	<i>N_Dn</i>	<i>N_Hs</i>	<i>N_Mm</i>
Число RGC_CAM, %	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Относительная длина ветви	0,094	0,621	0,109	0,176
Нормализованное число параллельных замен	0	3,2	0	0
Число RGC_CA, %	28 (33)	51 (60)	3 (3,5)	3 (3,5)
Относительная длина ветви	0,121	0,581	0,139	0,159
Нормализованное число параллельных замен	231,4	82,1	21,6	18,9
	<i>Io_Do</i>	<i>Io_Dn</i>	<i>Io_Hs</i>	<i>Io_Mm</i>
Число RGC_CAM, %	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Относительная длина ветви	0,094	0,621	0,109	0,176
Нормализованное число параллельных замен	10,6	1,6	0	0
Число RGC_CA, %	21 (45)	24 (51)	1 (2)	1 (2)
Относительная длина ветви	0,121	0,581	0,139	0,159
Нормализованное число параллельных замен	173,6	41,3	7,2	6,3
	<i>In_Do</i>	<i>In_Dn</i>	<i>In_Hs</i>	<i>In_Mm</i>
Число RGC_CAM, %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Относительная длина ветви	0,094	0,621	0,109	0,176
Число RGC_CA, %	5 (23)	16 (72)	0 (0)	1 (5)
Относительная длина ветви	0,121	0,581	0,139	0,159
Нормализованное число параллельных замен	41,3	27,5	0	6,3

Обозначения ветвей дерева: N – внутренняя ветвь нематод; Io – «старая» внутренняя ветвь насекомых; In – «новая» внутренняя ветвь насекомых; Do – «старая» внутренняя ветвь вторичноротых; Dn – «новая» внутренняя ветвь вторичноротых (см. текст); Hs – ветвь, ведущая к человеку; Mm – ветвь, ведущая к мышам; Aa – ветвь, ведущая к москиту *Aedes aegypti*; Ag – ветвь, ведущая к москиту *Anopheles gambiae*. Относительная длина ветви – это отношение длины исследуемой ветви к общей длине ветвей, усредненное для 255 комбинаций аутгрупп. Нормализованное число параллельных замен – это число параллельных замен, деленное на относительную длину ветви.

RGC_CA. Ослабление исходного определения RGC_CAM должно было бы привести к существенному увеличению числа гомоплазии: должно наблюдаться большее количество параллельных изменений. В то же время их увеличение могло быть обусловлено включением в анализ более чем двух параллельных и/или обратных замен. Хотя численно избыток параллельных замен при сравнении во внутренних ветвях был менее существенным, чем при использовании метода RGC_CAM, статистическая обоснованность наблюдаемых отличий оказалась даже еще более выраженной ($P < 10^{-7}$) благодаря большому количеству наблюдений (табл. 2). Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении других коротких внутренних ветвей, таких, как *Do* и *Dn*, когда параллельные замены оценивались по методу RGC_CA (табл. 2). Это указывает на то, что выявленная тенденция не зависит от метода анализа.

Одним из ожидаемых результатов выявленной тенденции повышенного количества параллельных замен во внутренних «старых» ветвях рассмотренных групп видов, принадлежащих к более удаленным таксонам, является более высокая частота параллельных замен для более близких таксонов. Для того чтобы исследовать этот вопрос, был проведен анализ внутри таксона насекомых (табл. 3). Число RGC_CAM мало и не поддается интерпретации (табл. 3). Однако RGC_CA ведут себя в соответствии с

выявленной тенденцией: число RGC_CA для сравнения *Am_In* (62, табл. 3) в 4 раза выше числа RGC_CA для сравнения *In_Dn* (16, табл. 2), несмотря на то что длины ветвей примерно одинаковы (рис. 2). Это хорошо соответствует предсказанию, что параллельные замены происходят с повышенной частотой между более близкими таксонами.

Обсуждение

Одной из задач настоящей работы было выяснение возможности прямой оценки скорости возникновения параллельных изменений при использовании метода RGC_CAM в филогенетических исследованиях. В процессе выполнения такого анализа были обнаружены отличия в распределении параллельных изменений между ветвями филогенетических деревьев с их избытком между наиболее «старыми» ветвями по сравнению с более «новыми». Такое отсутствие единообразия параллельных изменений в зависимости от «древности» сравниваемых ветвей создает дополнительную проблему при филогенетическом анализе с использованием RGC_CAM и других методов.

Гомоплазия является одной из основных проблем при использовании филогенетических методов анализа, в то же время это один из аспектов молекулярной эволюции, который заслуживает специального внимания. В частности, данные

Таблица 3
Сравнение параллельных замен во внутренних и внешних ветвях насекомых

Параметр	Исследуемые ветви дерева		
	<i>Am_In</i>	<i>Am_Ag</i>	<i>Am_Aa</i>
Число RGC_CAM, %	2 (25)	4 (50)	2 (25)
Относительная длина ветви	0,211	0,457	0,332
Нормализованное число параллельных замен	9,5	8,6	6,0
Число RGC_CA, %	62 (54)	37 (33)	15 (13)
Относительная длина ветви	0,258	0,428	0,315
Нормализованное число параллельных замен	240,3	86,4	47,6

Обозначения ветвей дерева: *Am* – ветвь, ведущая к пчеле; *Aa* – ветвь, ведущая к москиту *Aedes aegypti*; *Ag* – ветвь, ведущая к москиту *Anopheles gambiae*. Исследовалось три варианта сравнений ветвей: 1) *Am_In*: *Am* = Y, *Dm* = X, *Ag* = Y, *Aa* = Y, все остальные виды = X; 2) *Am_Ag*: *Am* = Y, *Dm* = X, *Ag* = Y, *Aa* = X, все остальные виды = X; 3) *Am_Aa*: *Am* = Y, *Dm* = X, *Ag* = X, *Aa* = Y, все остальные виды = X. Относительная длина ветви – это отношение длины исследуемой ветви к общей длине ветвей, усредненное для 255 комбинаций аутгрупп. Нормализованное число параллельных замен – это число параллельных замен, деленное на относительную длину ветви.

о выраженном избытке параллельных замен во внутренних ветвях филогенетических деревьев по сравнению с более «новыми» ветвями нуждается в объяснении. Оно может быть найдено в коварионной модели молекулярной эволюции (Fitch, Markowitz, 1970; Fitch, 1976; Penny *et al.*, 2001). Согласно этой модели, в каждый данный момент эволюции только для небольшого (относительно) количества аминокислотных позиций (обозначаемых как коварионы: одновременно переменные кодоны – **concomitantly variable codons**) в белках разрешены замены, тогда как замены в других позициях не фиксируются в связи с функциональными ограничениями. Фиксировавшиеся замены изменяют совокупность коварионов, приводя к появлению новых коварионов и разрушению существующих коварионов. В течение длительных эволюционных периодов возникающие «волны» коварионов занимают всю или большую часть последовательности белка. В этой модели эволюции две расходящиеся линии имеют один и тот же набор коварионов, но сразу же после дивергенции со временем, постепенно, перекрывание между набором коварионов уменьшается. Это происходит из-за того, что вероятность параллельных изменений последовательно уменьшается вместе с уменьшением сходства рядов коварионов в расходящихся линиях. Необходимо отметить, что это не исключает появления параллельных замен у сильно дивергировавших линий, поскольку одни и те же аминокислотные позиции в процессе эволюции могут вовлекаться в разные наборы коварионов у расходящихся линий.

В более широком эволюционном контексте наблюдаемый избыток параллельных замен, по-видимому, соответствует одному из механизмов, лежащих в основе известного закона «гомологических рядов в наследственной изменчивости». Закон гомологических рядов был сформулирован выдающимся русским генетиком, ботаником и геоботаником Н.И. Вавиловым как обобщение результатов сбора данных и их анализа об изменчивости фенотипических признаков у культурных и диких видов растений (Vavilov, 1922). Первое положение этого закона имеет следующую формулировку: «Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что, зная ряд форм в пределах

одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены в общей системе роды и линнеоны (виды), тем полнее сходство в рядах их изменчивости» (Vavilov, 1922). Исходя из прогностических возможностей в отношении параллельной изменчивости у разных таксонов, этот закон был воспринят как «таблица Менделеева в биологии» (Hammer, Schubert, 1994; Popov, 2002; Zakharov, 2005; Bogdanov *et al.*, 2007; Юрченко, Захаров, 2007; Шумный, 2007), однако до сих пор остаются недостаточно исследованными возможные молекулярно-генетические основы реализации такого сходства (Hammer, Schubert, 1994). Следует подчеркнуть, что несмотря на почти вековую историю его открытия и огромное количество подтверждающих его наблюдений, этот закон до сих пор остается на уровне описания феномена, механизмы которого неизвестны. С нашей точки зрения, избыток параллельных изменений в глубоких внутренних («старых») ветвях является одной из молекулярных основ закона Н.И. Вавилова.

Заключение

Избыток параллельных изменений в глубоких внутренних («старых») ветвях сам по себе является заметным эволюционным феноменом. Логичным объяснением этого феномена является коварионная модель молекулярной эволюции. Важно подчеркнуть, что такая коварионная преддетерминированность событий может лежать и в основе одного из возможных молекулярно-генетических механизмов реализации закона о рядах гомологической изменчивости Н.И. Вавилова. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сам феномен параллелизма в изменчивости может иметь молекулярно-генетическую природу, лежащую в ограничении спектра возможных замен имеющимися рядами коварионов. То есть параллелизм в изменчивости, совпадающий с близостью происхождения, может быть обусловлен, прежде всего, наличием общих механизмов «запрета» на фиксацию замен, которые определяются характеристиками предсуществующих совокупностей коварионов. Интересно, что эта точка зрения совпадает с трактовкой Ч. Дарвина параллельной изменчивости как случаев, зависящих от неизвестных причин, действующих на

одинаковые конституции, а отсюда и варьирующие одинаково (Darwin, 1859), если под одинаковой конституцией понимать совокупность коварионов.

Литература

- Вавилов Н.И. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. 2-е изд., перераб. и расш. М.: Сельхозгиз, 1935. 56 с.
- Филиппченко Ю.А. О параллелизме в живой природе // Усп. эксперим. биологии. 1924. Т. 3. Вып. 3/4. С. 248.
- Шумный В.К. Два гениальных обобщения Николая вавиловича Вавилова (к 120-летию со дня рождения) // Генетика. 2007. Т. 43. № 11. С. 1447–1584.
- Юрченко Н.Н., Захаров И.К. Концепция биологической гомологии: исторический обзор и современные взгляды // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 3/4. С. 537–546.
- Aguinaldo A.M., Turbeville J.M., Linford L.S. *et al.* Evidence for a clade of nematodes, arthropods and other moulting animals // Nature. 1997. V. 387. № 6632. P. 489–493.
- Averof M., Rokas A., Wolfe K.H., Sharp P.M. Evidence for a high frequency of simultaneous double-nucleotide substitutions // Science. 2000. V. 287. № 5456. P. 1283–1286.
- Bogdanov Y.F., Grishaeva T.M., Dadashev S.Y. Similarity of the domain structure of proteins as a basis for the conservation of meiosis // Int. Rev. Cytol. 2007. V. 257. P. 83–142.
- Boore J.L. The use of genome-level characters for phylogenetic reconstruction // Trends Ecol. Evol. 2006. V. 21. № 8. P. 439–446.
- Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection: or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray, 1859. (1-st ed.).
- Delsuc F., Brinkmann H., Philippe H. Phylogenomics and the reconstruction of the tree of life // Nat. Rev. Genet. 2005. V. 6. № 5. P. 361–375.
- Fitch W.M. The molecular evolution of cytochrome c in eukaryotes // J. Mol. Evol. 1976. V. 8. № 1. P. 13–40.
- Fitch W.M., Markowitz E. An improved method for determining codon variability in a gene and its application to the rate of fixation of mutations in evolution // Biochem. Genet. 1970. V. 4. № 5. P. 579–593.
- Hammer K., Schubert I. Are Vavilov's law of homologous series and synteny related? // Genet. Res. and Crop Evol. 1994. V. 41. P. 123–124.
- Hennig W. Grundzüge einer Theorie der Phylogenetischen Systematik. Berlin: Deutscher Zentralverlag, 1950.
- Nei M., Kumar S. Molecular Evolution and Phylogenetics. Oxford: Oxford Univ., 2001.
- Penny D., McComish B.J., Charleston M.A., Hendy M.D. Mathematical elegance with biochemical realism: the covarion model of molecular evolution // J. Mol. Evol. 2001. V. 53. № 6. P. 711–723.
- Philippe H., Zhou Y., Brinkmann H. *et al.* Heterotachy and long-branch attraction in phylogenetics // BMC Evol. Biol. 2005. V. 5. P. 50.
- Popov I.Y. Periodical systems in biology // Die Entstehung biologischer Disziplinen / Ed. U. Hossfeld, T. Junker. Berlin: VWB, 2002. P. 55–69.
- Rogozin I.B., Thompson K., Csuros M. *et al.* Homoplasy in genome-wide analysis of rare amino acid replacements: the molecular-evolutionary basis for Vavilov's law of homologous series // Biol. Direct. 2008. V. 3. P. 7.
- Rogozin I.B., Wolf Y.I., Carmel L., Koonin E.V. Ecdysozoan clade rejected by genome-wide analysis of rare amino acid replacements // Mol. Biol. Evol. 2007a. V. 24. № 4. P. 1080–1090.
- Rogozin I.B., Wolf Y.I., Carmel L., Koonin E.V. Analysis of rare amino acid replacements supports the Coelomata clade // Mol. Biol. Evol. 2007b. V. 24. № 12. P. 2594–2597.
- Rokas A., Holland P.W. Rare genomic changes as a tool for phylogenetics // Trends Ecol. Evol. 2000. V. 15. № 11. P. 454–459.
- Silva J.C., Kondrashov A.S. Patterns in spontaneous mutation revealed by human-baboon sequence comparison // Trends Genet. 2002. V. 18. № 11. P. 544–547.
- Sinha H., Nicholson B.P., Steinmetz L.M., McCusker J.H. Complex genetic interactions in a quantitative trait locus // PLoS Genetics. 2006. V. 2. № 2. P. 140–147.
- Snel B., Huynen M.A., Dutilh B.E. Genome trees and the nature of genome evolution // Annu. Rev. Microbiol. 2005. V. 59. P. 191–209.
- Tatusov R.L., Fedorova N.D., Jackson J.D. *et al.* The COG database: an updated version includes eukaryotes // BMC Bioinformatics. 2003. V. 4. P. 41.
- Telford M.J., Budd G.E. The place of phylogeny and cladistics in Evo-Devo research // Int. J. Dev. Biol. 2003. V. 47. № 7/8. P. 479–490.
- Wolf Y.I., Rogozin I.B., Grishin N.V., Koonin E.V. Genome trees and the tree of life // Trends Genet. 2002. V. 18. № 9. P. 472–479.
- Vavilov N.I. The law of homologous series in variation // J. Genet. 1922. V. 12. P. 47–89.
- Zakharov I.A., Nikolai I. Vavilov (1887–1943) // J. Biosci. 2005. V. 30. № 3. P. 299–301.

THE MOLECULAR-EVOLUTIONARY BASIS FOR VAVILOV'S LAW OF HOMOLOGOUS SERIES

I.B. Rogozin^{1,2}, V.I. Glazko³, E.V. Koonin¹

¹National Center for Biotechnology Information NLM, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20894, USA, e-mail: rogozin@mail.nih.gov; ²Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia; ³Timiriazev's State Agricultural University, Moscow, Russia

Summary

Rare genomic changes (RGCs) that are thought to comprise derived shared characters of individual clades are becoming an increasingly important class of markers in genome-wide phylogenetic studies. Recently, we proposed a new type of RGCs designated RGC_CAMs (after Conserved Amino acids-Multiple substitutions) that were inferred using genome-wide identification of amino acid replacements that were: i) located in unambiguously aligned regions of orthologous genes, ii) shared by two or more taxa in positions that contain a different, conserved amino acid in a much broader range of taxa, and iii) require two or three nucleotide substitutions. We provide a direct estimate of the level of homoplasy caused by parallel changes, one of the major classes of events leading to homoplasy, among the RGC_CAMs using 462 alignments of orthologous genes from 19 eukaryotic species. Parallel changes occur much more often in relatively recently diverged lineages than in those separated from their last common ancestor by longer time intervals of time. This pattern seems to provide the molecular-evolutionary underpinning of Vavilov's law of homologous series and is readily interpreted within the framework of the covarion model of molecular evolution.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ КОРОТКОСТЕБЕЛЬНОСТИ *Rht2* И *Rht8* У ОБРАЗЦОВ ГЕКСАПЛОИДНОГО ТРИТИКАЛЕ С ПОМОЩЬЮ ДНК МАРКЕРОВ

К.У. Куркиев¹, Л.Г. Тырышкин², М.А. Колесова², У.К. Куркиев¹

¹ Дагестанская опытная станция ВНИИР им. Н.И. Вавилова, Дербент, Россия, e-mail: kkish@mail.ru

² Всероссийский научно-исследовательский институт растениеводства им. Н.И. Вавилова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tyryshkinlev@rambler.ru

С помощью STS маркеров гена короткостебельности пшеницы *Rht2* и SSR маркера гена *Rht8* провели скрининг образцов гексаплоидного тритикале мировой коллекции ВНИИ растениеводства, для которых ранее классическими методами была изучена генетика высоты растений. Ни у одной формы не идентифицированы аллели гена *Rht2*. У 15 образцов обнаружены продукты амплификации при использовании праймеров микросателлитного маркера WMS 261; только у одного образца размер амплифицированного фрагмента соответствовал таковому сорта пшеницы Безостая 1 (аллель короткостебельности гена *Rht8*). Обсуждаются возможные причины редкой встречаемости генов короткостебельности *Rht2* и *Rht8* у гексаплоидных тритикале.

Введение

Создание короткостебельных форм – одно из основных направлений селекции зерновых злаковых культур (Кобылянский, 1982; Пшеницы мира ..., 1987), в том числе и гексаплоидного тритикале (Сулима, Сечняк, 1984). Знание генетической природы признака «высота растения» является необходимым для выявления доноров низкорослости, укорачивающих длину стебля, не ухудшая при этом продуктивность зерна (Мережко, 1994), и значительно облегчает и ускоряет селекцию на данный признак. Кроме того, идентификация генов короткостебельности и изучение их селекционной ценности в генотипе тритикале может использоваться при подборе для скрещиваний пар сортов пшеницы и ржи как доноров низкорослости при создании тритикале.

Изучение наследования признака у 30 образцов тритикале из мировой коллекции ВИР позволило идентифицировать 15 генов короткостебельности (Куркиев и др., 2006; Куркиев, Альдеров, 2007; Куркиев, 2008а, б). Анализ генеалогии позволил предположить, что короткостебельность образца Vokolo обусловлена геном *Rht3 Triticum aestivum* L., а полудоми-

нантный ген образцов ПРАГ 199 и ПРАГ 184 привнесен в геном тритикале от ржи (Куркиев и др., 2006). Однако для рецессивных генов низкорослости, идентифицированных у 21 образца тритикале, определение их происхождения на основе генеалогии в большинстве случаев затруднительно.

Использование молекулярных ДНК маркеров, тесно сцепленных с конкретными генами, позволяет во многих случаях быстро и надежно идентифицировать образцы, несущие эти гены. В настоящее время разработаны праймеры для идентификации аллелей генов короткостебельности пшеницы *Rht1* (*Rht-B1*), *Rht2* (*Rht-D1*) (Ellis *et al.*, 2002), *Rht8* (Worland *et al.*, 1998); именно эти гены наиболее часто использовались в селекции мягкой пшеницы на укороченный стебель и обусловили резкий скачок в повышении урожайности культуры в XX в. (зеленая революция) (Hedden, 2003). Гены *Rht2* и *Rht8* локализованы в хромосомах D генома *T. aestivum*, который в целостном виде отсутствует у гексаплоидных тритикале. Однако поскольку в родословную большинства из них входит мягкая пшеница и при формировании генома тритикале часто происходят хромосомные R/D замещения, транслокации участков хромо-

сом пшеницы на хромосомы ржи (Lukaszewski, 1988), теоретически возможно присутствие этих генов у тритикале.

Цель настоящей работы – с помощью молекулярных маркеров, специфичных для аллелей генов короткостебельности *Rht2* и *Rht8*, провести скрининг образцов тритикале с генетически охарактеризованной высотой растений.

Материалы и методы

Материалом исследования служили образцы гексаплоидного тритикале из мировой коллекции ВИР, имеющие:

1. Только рецессивные гены короткостебельности: ПРАГ 160, ПРАГ 204, ПРАГ 46/4, СЛЗМР6, АД 206, Курская степная, Белорусский 1135, АД 1422, Presto, Yago, Stier«S», CIN-CNO/Bgl, IA-M2A×Pi 62/Bgl, Giraf«S», Guadajira × 16215, Kla 'S', Tyalla, Panda«R» – ABN, Alamos 83 (Куркиев и др., 2006; Куркиев, 2008а, б).

2. По одному полудоминантному гену короткостебельности: ПРАГ 184, ПРАГ 199 и Vokolo (Куркиев и др., 2006);

3. Имеющие несколько генов, контролирующих высоту растения, среди которых 1–2 рецессивные – АДК 1369t, и-364605, и-457401 (Куркиев, 2008а, б).

4. Без аллелей короткостебельности: ПРАГ 3, Таловский 1, 6 ТА 502, Аист харьковский (Куркиев и др., 2006).

Все эти образцы созданы с привлечением в межродовую гибридизацию мягкой пшеницы и, следовательно, теоретически могли иметь генетический материал от *T. aestivum* (по электронной базе данных мировой коллекции тритикале ВНИИР им. Н.И. Вавилова).

Кроме того, анализировали 18 короткостебельных линий, выделенных в F₆ из комбинаций от скрещивания: ПРАГ 46/4 × Presto, Аист харьковский × CinCno/Bgl, Guadajira × Presto, Аист харьковский × СЛЗМР6, и-364605 × и-457401, Курская степная × ПРАГ 199, Alamos 83 × Presto, Alamos 83 × и-364605, Presto × ПРАГ 199 и Guadajira × Presto.

Растения выращивали на вате, смоченной водой на лабораторной светоустановке (20–22 °С, постоянное освещение 2500 люкс). ДНК выделяли из листьев 2-, 3-, 10-дневных проростков микрометодом в пробирках типа Eppendorf по

методике, предложенной Edwards *et al.* (1991), в модификации Д.Б. Дорохова и Э. Клоке (1997). Концентрация ДНК в рабочем растворе составляла приблизительно 50 нг/мкл.

Для полимеразной цепной реакции использовали две пары праймеров к STS-маркерам гена *Rht2*: DF2 5'-GGC AAG CAA AAG CTT CGC G-3' и WR2 5'-GGC CAT CTC GAG CTG CAC-3' (выявляют аллель дикого типа) и DF 5'-CGC GCA ATT ATT GGC CAG AGA TAG-3' и MR2 5'-CCC CAT GGC CAT CTC GAG CTG СТА-3' (выявляют аллель короткостебельности) (Ellis *et al.*, 2002); праймеры к SSR-маркеру гена *Rht8*: WMS261-F 5'-CTC CCT GTA CGC СТА AGG C-3' и WMS261-R 5'-CTC GCG СТА СТА GCC ATT G'-3' (Korzun *et al.*, 1998).

Реакционные смеси общим объемом 25 мкл содержали:

1. 2 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл 10X ПЦР буфера, 1,0 мкл 10 миллимолярного раствора каждого праймера, 0,1 мкл *Tag* полимеразы (5 ед/мкл), 1,5 мкл 2,5 мМ раствора дезоксинуклеотидов, 16,9 мкл H₂O – при ПЦР с праймерами DF и MR2';

2. 2 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл 10X ПЦР буфера, 2,0 мкл 10 миллимолярного раствора каждого праймера, 0,25 мкл *Tag* полимеразы (5 ед/мкл), 1,5 мкл 2,5 мМ раствора дезоксинуклеотидов, 14,75 мкл H₂O – при реакции с праймерами DF2 и MR2';

3. 1 мкл геномной ДНК, 2,5 мкл 10X ПЦР буфера, 2,5 мкл 10 миллимолярного раствора каждого праймера, 0,2 мкл *Tag* полимеразы (5 ед/мкл), 1,5 мкл 2,5 мМ раствора дезоксинуклеотидов, 14,8 мкл H₂O – при ПЦР с праймерами WMS261-F' и WMS261-R.

Полимеразную цепную реакцию проводили в амплификаторе фирмы «Perkin Elmer» по следующим протоколам: при идентификации дикого аллеля *Rht2* – 95 °С – 5 мин, 30 циклов (94 °С – 20 сек, 58 °С – 30 сек, 72 °С – 10 сек), 72 °С – 2 мин; аллеля короткостебельности этого гена – 94 °С – 5 мин, 7 циклов (94 °С – 30 сек, первый цикл 65 °С – 60 сек, снижение температуры на 1 °С в каждом последующем цикле, 72 °С – 80 сек), 30 циклов (94 °С – 15 сек, 58 °С – 15 сек, 72 °С – 50 сек), 72 °С – 2 мин; аллелей гена *Rht8* – 94 °С – 3 мин, 45 циклов (94 °С – 60 сек, 55 °С – 60 сек, 72 °С – 120 сек), 72 °С – 10 мин. Кроме того, при идентификации гена

Rht8 полимеразную цепную реакцию проводили и по протоколу, предложенному для выявления аллеля короткостебельности гена *Rht2*.

Аmplифицированные фрагменты разделяли электрофорезом в 3 %-м агарозном геле в 1 × TBE-буфере; гели окрашивали бромистым этидием и фотографировали в ультрафиолетовом свете. В качестве контроля использовали фрагменты амплификации ДНК сортов мягкой пшеницы Pitic 62 (ген *Rht2*), Norin 10 (ген *Rht2* и *Rht8*) и Безостая 1, Кавказ, Siete Cerros (*Rht8*) (McIntosh *et al.*, 2003).

Результаты

У контрольных образцов мягкой пшеницы амплифицировались фрагменты, специфические для аллелей генов короткостебельности этих форм (Worland *et al.*, 1998; Ellis *et al.*, 2002): у сортов Norin 10 и Pitic 62 при использовании праймеров DF и MR2, у сортов Безостая 1, Siete Cerros и Кавказ – праймеров DF2 и MR2, у Безостой 1, Кавказа и Siete Cerros – праймеров WMS261-F и WMS261-R (рис. 1–3). Не отмечено различий в спектре амплифицированных фрагментов при использовании праймеров к SSR-маркеру гена *Rht8* при проведении ПЦР в условиях, оптимизированных для этих праймеров (Korzun *et al.*, 1998) и условиях, разработанных для идентификации аллеля короткостебельности гена *Rht2* (не показано).

Ни у одной из изученных форм тритикале не выявлены фрагменты амплификации при использовании праймеров маркеров 2 альтер-

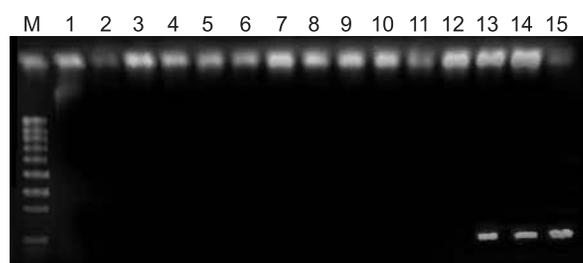


Рис. 1. Продукты амплификации ДНК с использованием праймеров DF и MR2.

М – маркер молекулярного веса. Тритикале: 1 – ПРАГ 3; 2 – Таловский 1; 3 – 6ТА502; 4 – Аист харьковский; 5 – АД 206; 6 – ПРАГ 184; 7 – Guadajira; 8 – × 16215; 9 – АД 1422; 10 – K1a «S». Пшеница: 11 – Pitic 62; 12 – Norin 10; 13 – Безостая 1; 14 – Кавказ; 15 – Siete Cerros.

нативных аллелей гена *Rht2* (примеры электрофореза приведены на рис. 1, 2).

У 11 образцов тритикале АД 206, Курская степная, АД 1422, Белорусский 1135, АДК 1369t, K1a «S», Tyalla, Panda«R» – ABN, Alamos 83, и-364605, и-457401 и 4 линий идентифицированы продукты амплификации после проведения ПЦР их ДНК с праймерами SSR маркера, сцепленного с геном *Rht8*. Из этих 15 форм только у образца АДК1359t длина фрагмента амплификации не отличалась от таковой у сорта пшеницы Безостая 1 (рис. 3).

Обсуждение

Идентичность спектров амплификации ДНК образцов мягкой пшеницы с аллелем короткостебельности гена *Rht2* подтверждает сделанный ранее вывод о высокой специфичности прайме-

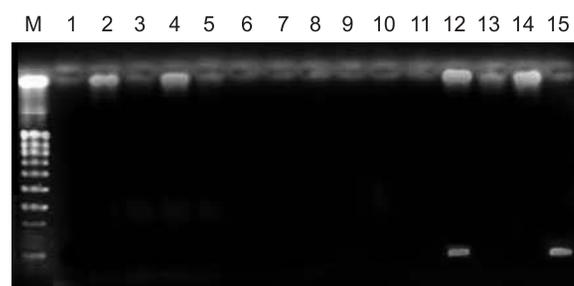


Рис. 2. Продукты амплификации с использованием праймеров DF и MR2.

М – маркер молекулярного веса. Тритикале: 1 – ПРАГ 160; 2 – ПРАГ 204; 3 – Stier«S»; 4 – Yago; 5 – CIN-CNO × Beagle; 6 – СЛЗМР6; 7 – ПРАГ 46/4; 8 – Alamos 83; 9 – АДК 1369t; 10 – и-364605. Пшеница: 11 – Безостая 1; 12 – Pitic 62; 13 – Siete Cerros; 14 – Кавказ; 15 – Norin 10.

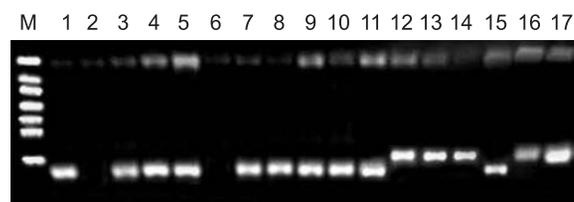


Рис. 3. Продукты амплификации с использованием праймеров WRM261.

М – маркер молекулярного веса. Тритикале: 1 – АД 206; 2 – Giraf«S»; 3 – K1a «S»; 4 – Tyalla; 5 – Panda«R» – ABN; 6 – ПРАГ 46/4; 7 – и-364605; 8 – и-457401; 9 – АД1422; 10 – Alamos 83; 11 – Курская степная; 12 – АДК1359t. Пшеница: 13 – Безостая 1; 14 – Siete Cerros; 15 – Pitic 62; 16 – Кавказ; 17 – Norin 10.

ров маркера этого аллеля (Ellis *et al.*, 2002), что указывает на возможность их применения для идентификации образцов, имеющих данный аллель. Отсутствие продуктов амплификации маркеров обоих аллелей *Rht2* у тритикале указывает либо на специфическую делецию локуса данного гена, но, скорее всего, объясняется отсутствием у изученных форм хромосомы 4D мягкой пшеницы, в которой локализован данный ген (McIntosh *et al.*, 2003). Большинство из имеющихся у гексаплоидных тритикале R/D замещений – это 2R/2D (Lukaszewski, 1988). В научной литературе имеются данные о создании линий гексаплоидных тритикале, имеющих и другие R/D замещения (Oracka, Łapiński, 2006). Однако среди уже прошедших отбор сортообразцов они встречаются гораздо реже (по сравнению с 2R/2D), что может быть связано с их низкой селекционной значимостью и как следствие повышенной отбраковкой на ранних стадиях создания. С практической точки зрения очевидна необходимость разработки специфических методов для передачи гена *Rht2* гексаплоидным тритикале не в составе целой хромосомы 4D, а в транслокации.

При использовании праймеров SSR маркера гена *Rht8* амплифицируются фрагменты размера 165, 174, 180, 192, 198, 200 и 204 п.о., причем только фрагмент 192 п.о. специфичен для аллеля короткостебельности данного гена (Worland *et al.*, 1998). У сортов пшеницы Безостая 1, Кавказ и Siete Cerros (все имеют один аллель короткостебельности *Rht8*) амплифицировался фрагмент одинакового размера (рис. 3). Отсутствие различий в спектрах амплификации при проведении ПЦР в условиях, оптимизированных для праймеров WRM261, и в условиях, разработанных для идентификации аллеля короткостебельности гена *Rht2*, указывает на возможность одновременной идентификации 2 аллелей при использовании одной методики (состав реакционных смесей, протоколы амплификации), что значительно упрощает работу при изучении одного набора образцов.

Фрагмент ДНК, схожий по таковому сорта пшеницы Безостая 1, выявлен только у одного образца тритикале АДК1359t (рис. 3). Поскольку мы провели анализ фрагментов амплификации только в агарозном геле, который не всегда позволяет дифференцировать фрагменты, различа-

ющиеся по размеру на несколько нуклеотидов, мы не можем утверждать, что данный образец имеет данный аллель. В то же время отсутствие фрагментов амплификации ДНК у 33 форм и явное отличие длин фрагментов у 14 образцов от продуктов амплификации сорта пшеницы Безостая 1 позволяет утверждать, что короткостебельность всех изученных тритикале (за исключением АДК1359t) детерминирована генами, отличными от *Rht8*. Короткостебельность АДК1359t по результатам гибридологического анализа контролируется двумя генами – полудоминантным и рецессивным (Куркиев, 2008 б), который, возможно, и является геном *Rht8*.

В ранее проведенной работе на основе анализа всхожести семян F₁ и фертильности растений F₂ в комбинациях скрещиваний короткостебельных форм тритикале между собой было предположено, что 11 сортообразцов из 30 изученных в настоящем исследовании являются формами с R/D замещениями (Куркиев, 2007; Куркиев, 2008а, б). Это предположение косвенно подтверждалось и особенностями фенотипа растений этих образцов: относительно низкий рост, рыхлый укороченный многоцветковый колос, наличие плеча на колосовой чешуе, длинное верхнее междоузлие – до 50 % от высоты растения.

В настоящей работе выявлены наличие фрагментов амплификации после ПЦР с праймерами WMS261-F и WMS261-R у всех этих образцов и отсутствие у остальных форм, что окончательно доказывает наличие у 15 форм генетического материала хромосомы пшеницы 2D. Можно предположить, что отсутствие аллеля короткостебельности *Rht8* у форм с замещением 2R/2D связано с привлечением в гибридизацию высокорослых форм пшеницы либо с контролем низкорослости пшеничного родителя геном (генами), отличным от *Rht8*. Нельзя исключить также наличие специфических микроделений в локусе данного гена у тритикале, поскольку в родословную образцов АД 206, Курская степная и АД 1422, для которых выявлено наличие 2R/2D замещения и отсутствие аллеля короткостебельности гена *Rht8*, входит сорт Безостая 1 (Шульдин, 1970). Маркер WMS261 может быть рекомендован для быстрой и надежной идентификации форм гексаплоидного тритикале с замещением ржаной хромосомы на хромосому 2D на ранних стадиях онтогенеза растений.

Литература

- Дорохов Д.Б., Клоке Э. Быстрая и экономичная технология RAPD анализа растительных геномов // Генетика. 1997. Т. 33. № 4. С. 443–450. (Dorokhov D.B., Klocke E. A rapid and economic technique for RAPD analysis of plant genomes // Rus. J. Genet. V. 33. № 4. P. 358–365.
- Кобылянский В.Д. Рожь. Генетические основы селекций. М.: Колос, 1982. 221 с.
- Куркиев К.У. Особенности наследования высоты растения у гексаплоидных тритикале с R/D замещением // Матер. Всерос. конф., посвященной 75-летию ДГСХА. Махачкала, 2007. С. 152–154.
- Куркиев К.У. Генетический контроль высоты растений у яровых гексаплоидных тритикале с R/D замещением // Докл. РАСХН. 2008а. № 3. (В печати).
- Куркиев К.У. Генетический контроль высоты растений озимых гексаплоидных тритикале с R/D замещением // Матер. секции тритикале отд. растениеводства РАСХН. 2008б. (В печати).
- Куркиев К.У., Альдеров А.А. Аллельные взаимоотношения генов короткостебельности у гексаплоидных тритикале // Вестник РАСХН. 2007. № 5. С. 23–25.
- Куркиев К.У., Куркиев У.К., Альдеров А.А. Генетический контроль короткостебельности гексаплоидных тритикале (*Triticosecale* Wittm.) // Генетика. 2006. Т. 42. № 3. С. 369–376. K.U. Kurkiev, U.K. Kurkiev, A.A. Al'derov. Genetic control of dwarfism in hexaploid triticale (*Triticosecale* Wittm.) // Rus. J. Genet. 2006. V. 42. № 3. P. 286–293.
- Мережка А.Ф. Проблема доноров в селекции растений. СПб.: ВИР, 1994. 128 с.
- Пшеницы мира: видовой состав, достижения селекций, современные проблемы и исходный материал // В.Ф. Дорофеев, М.М. Якубцинер, М.И. Руденко и др. Изд. 2-е, перераб. и доп. Л.: Агропромиздат, 1987. 559 с.
- Сулима Ю.Г., Сечняк Л.К. Тритикале. М.: Колос, 1984. 317 с.
- Шулындин А.Ф. Синтез трехвидовых пшенично-ржаных амфидиплоидов // Генетика. 1970. № 6. С. 23–35.
- Edwards K., Johnstone C., Thompson C. A simple and rapid method for the preparation of plant genomic DNA for PCR analysis // Nucl. Acids Res. 1991. V. 19. № 6. P. 1349.
- Ellis M.H., Spielmeier W., Gale K.R. *et al.* 'Perfect' markers for the Rht-B1b and Rht-D1b dwarfing genes in wheat // Theor. Appl. Genet. 2002. V. 105. P. 1038–1042.
- Hedden P. The genes of the Green Revolution // Trends Genet. 2003. V. 19: P. 5–9.
- Korzun V., Roder M.S., Ganal M.W. *et al.* Genetic analysis of the dwarfing gene (*Rht8*) in wheat. Part I. Molecular mapping of *Rht8* on the short arm of chromosome 2D of bread wheat (*Triticum aestivum* L.) // Theor. Appl. Genet. 1998. V. 96. P. 1104–1109.
- Lukaszewski A.J. Chromosome constitution of hexaploid triticale lines in the recent international yield trials // Plant Breeding. 1988. V. 100. P. 268–272.
- McIntosh R.A., Yamazaki Y., Devos K.M. *et al.* Catalogue of gene symbols for wheat // MACGENE2003 (CD Version). User manual.
- Oracka T., Łapiński B. The influence of D(R) substitutions on uptake and utilization of nitrogen and phosphorus in hexaploid triticale // 6th Intern. Triticale Symposium. 3–7 September 2006. Stellenbosch, South Africa. Programme and abstracts of oral and poster presentations. 2006. P. 47.
- Worland A.J., Korzun V., Röder M.S. *et al.* Genetic analysis of the dwarfing gene *Rht8* in wheat. Part II. The distribution and adaptive significance of allelic variants at the *Rht8* locus of wheat as revealed by microsatellite screening // Theor. Appl. Genet. 1998. V. 96. P. 1110–1120.

IDENTIFICATION OF *Rht2* AND *Rht8* GENES FOR SEMIDWARFNESS IN HEXAPLOID TRITICALE WITH USE OF DNA MARKERS

K.U. Kurkiev, L.G. Tyryshkin, M.A. Kolesova, U.K. Kurkiev

Vavilov All-Russian Institute of Plant Industry, S.-Petersburg, Russia, e-mail: kkish@mail.ru

Summary

One of the major directions of triticale breeding is creation of semidwarf non-lodging varieties. Fifteen genes for the trait were identified in 30 hexaploid triticale samples with use of hybridological analysis.

Genes *Rht2* and *Rht8* are widely used in wheat breeding and are localized in chromosomes of D genome, but they could be transferred to triticale as a result of translocations. The purpose of the work was to screen collection of samples with genetic characteristics for plant height with use of DNA markers specific for these genes.

Material for the work included 48 triticale collection samples and breeding lines differing in plant height with preliminary genetic characteristics. DNA was isolated from seedlings and used in PCR with primers specific for the gene *Rht2* and *Rht8*. Amplified fragments were divided in 3 % agarose gels. DNA from wheat varieties Pitic 62 (*Rht2*), Norin 10 (*Rht2* and *Rht8*) and Besostaia 1, Kavkaz and Siete Cerros (*Rht8*) were used as controls.

No fragments were synthesized in triticale samples after use of primers for two alternative alleles of the gene *Rht2* (DF2 – WR2 and и DF 5' – MR2). Absence of amplification of markers for both alleles of the gene could indicate to specific deletion of the gene locus but most probably is explained by absence of chromosome 4D (localization of *Rht2*) in all studied forms.

For 11 samples – AD 206, Kurskaia stepnaia, AD1422, Belorusskii 1135, ADK 1369t, Kla «S», Tyalla, Panda«R» – ABN, Alamos 83, i-364605, i-457401 – and 4 lines products of amplification were found after PCR with primers for SSR marker linked to gene *Rht8* (WMS261-F – WMS261-R). Among these forms only ADK 1359t has amplification product with length identical to that of fragment of wheat variety Besostaia 1. Absence of amplification for 33 forms and differences in lengths of the products from that of Besostaia 1 for 14 entries proved that semidwarfness in all but one samples under study is controlled by genes nonidentical to *Rht8*. Low plant height of ADK1359t is determined by semidominant and recessive genes (Kurkiev *et al.*, 2006); the second possibly is *Rht8*. According to specific phenotypes it was earlier proposed presence of 2R/2D substitution in 15 forms above mentioned; presence of amplification for all these samples confirms this hypothesis.

We did not found differences in amplification patterns after PCR with WRM261 under protocol optimized for these primers and that for DF 5' – MR2; it indicates to possibility of simultaneous identification of 2 genes for semidwarfness at use of the same method.

ТЕТРАПЛОИДНАЯ РОЖЬ: ДИНАМИКА ПСЕВДОСОВМЕСТИМОСТИ

И.С. Попова, В.К. Шумный

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: kinjiru@ngs.ru

В Новосибирске и Усть-Каменогорске (Восточно-Казахстанская область) в многолетних экспериментах (1971–2007 гг.) исследовали проявление псевдосовместимости (ПСС) у различных форм и сортов тетраплоидной озимой ржи. Установлена четкая географическая изменчивость признака. В Новосибирске ПСС в среднем составила 4,9 %. В Усть-Каменогорске показатель оказался существенно выше – 11,6 %, и была обнаружена определенная ритмичность в изменении его среднегодовых значений. Это позволяет планировать объемы самоопыления и предсказывать результаты не только в Усть-Каменогорске.

Перекрестное опыление посевной ржи обеспечивается протерандрией, взрывным и порционным цветением колоса, одновременным цветением колосьев одного растения и растений популяции, генетической системой самонесовместимости (СН). Особое внимание, уделяемое СН, обусловлено общебиологической значимостью этого явления и хозяйственной ценностью злака.

Ставшая классической, модель генетического контроля самонесовместимости у ржи была предложена А. Лундквистом (Lundqvist, 1957). Гаметофитная СН контролируется двумя главными множественными аллелями локусов S и Z. Локусы расположены в разных хромосомах (1R и 2R), наследуются независимо и взаимодействуют комплементарно. Предполагают, что в хромосоме 5R присутствует еще один главный локус самонесовместимости, обозначенный как локус S5 (или T) (Егорова, Войлоков, 1998).

Самонесовместимость подвержена мутационной и модификационной изменчивости. Разработана программа использования мутационной изменчивости – автофертильных форм диплоидной озимой ржи – в генетико-селекционных исследованиях (Смирнов, Соснихина, 1984). Модификационная изменчивость самонесовместимости – (псевдосовместимость – ПСС) позволяет получать семена без радикального изменения генетических основ системы размножения вида (Малецкий, 1983; Суриков, 1991). Само изуче-

ние СН было бы невозможно без модификационной изменчивости признака. Показано, что экспериментальное удвоение числа хромосом не разрушает гаметофитную самонесовместимость посевной ржи, но по сравнению с диплоидной тетраплоидная рожь характеризуется более высоким уровнем ПСС (Lundqvist, 1957; Кедров-Зихман, Макаревич, 1971; Федоров и др., 1971; Молчан, 1973; Тороп и др., 1983).

Результаты самоопыления озимой и яровой ржи в градиенте вертикальной зональности позволили высказать предположение о том, что модифицирующим эффектом обладает повышенная температура воздуха в период колошения и цветения ржи (Шумный, Пшеницын, 1971). Позже этот феномен подтвердился в экспериментах по принудительному самоопылению посевной ржи в вегетационных камерах с регулируемым параметрами температуры, влажности воздуха и освещенности (Wricke, 1978; Grau, 1985). Были выявлены географические районы, природно-климатические условия которых стимулировали ПСС у посевной ржи (Шумный, Пшеницын, 1971; Попова, 2002).

Целью нашей работы было изучить динамику ПСС в окрестностях Усть-Каменогорска (Восточно-Казахстанская область) и в Новосибирске для выяснения особенностей проявления признака у тетраплоидной ржи на периферии ареала и возможности включения инбридинга в селекционно-семеноводческий процесс.

Материал и методы

Принудительное самоопыление выполнено в Новосибирске и в окрестностях Усть-Каменогорска (Опытное поле, Восточно-Казахстанская область) на Опорном пункте Института цитологии и генетики СО РАН.

Объектом исследования были популяции тетраплоидных аналогов сортов озимой ржи Омка, Долинская, Удинская, Вятка, Волжанка, Саратовская 4, Комбайниния и сортов Тетракороткая и Защита, которые были созданы совместно Сибирским институтом растениеводства и селекции СО РАСХН и Институтом цитологии и генетики СО РАН. Кроме того, в эксперимент были вовлечены сорта Белта, Ленинградская тетра и линии неглубокого инбридинга указанных тетраплоидных форм и сортов.

Посевы широкорядные, ручные. При изоляции одиночных колосьев использовали изоляторы из пергамента, которые прикреплялись провололочкой к шпалерам. Колосья изолировались по мере выхода из обертки флагового листа. После окончания цветения всех посевов ржи изоляторы снимали и каждый изолированный колос отмечали этикеткой. Поврежденные изоляторы вместе с колосьями удаляли. Бязевые изоляторы использовали тогда, когда изолировали все или большую часть колосьев растения. Опоры для матерчатых изоляторов были сделаны по образцу из Украинского НИИ растениеводства, селекции и генетики им. В.Я. Юрьева (от В.И. Худоерко). Рядом с растением втыкали стержень из проволоки-катанки, на который надевали специально изготовленное кольцо. Растение вместе с кольцом помещали в матерчатый изолятор, который сверху над кольцом, а снизу вместе со стеблями и стержнем стягивали шпагатом. По мере необходимости кольцо вместе с изолятором могло свободно передвигаться по стержню.

Псевдосовместимость растения измеряли отношением числа зерновок к числу изолированных цветков, а колоса – числом зерновок или долей озерненных цветков. Поскольку исследователи этого признака признают вероятность ошибок при постановке изоляторов, существенно то, что в течение описанного календарного срока работа выполнялась одними и теми же сотрудниками института.

Результаты и обсуждение

Результаты самоопыления тетраплоидных форм озимой ржи суммированы в табл. 1. Они не противоречат данным литературы – тетраплоидная рожь оказалась самонесовместимой. Однако по среднему значению псевдосовместимости и динамике ее проявления были выявлены различия между Новосибирском и Усть-Каменогорском. В Новосибирске в целом самоопылили 703048 цветков, размах изменчивости по годам составил 2,3–11,0 % при среднем значении ПСС 4,9 %. В Усть-Каменогорске, расположенном на 650 км южнее Новосибирска, показатели были соответственно 5895440 цветков, 3,9–26,2 % и ПСС 11,6 %. В Усть-Каменогорске средний уровень ПСС и размах изменчивости ПСС по годам оказались гораздо выше и шире сообщаемых в литературе (Lundqvist, 1957; Федоров и др., 1971; Молчан, 1973; Тороп и др., 1983). Таким образом, проявилась четкая географическая изменчивость признака.

Можно было бы думать, что причиной изменчивости ПСС во времени явился неодинаковый по годам набор образцов тетраплоидной ржи. Это замечание не лишено оснований. Однако подтверждением тому, что динамика ПСС зависела от флуктуации условий внешней среды, служат, во-первых, достаточно большой объем экспериментального материала и, во-вторых, изменчивость ПСС у районированного в Восточном Казахстане сорта тетраплоидной озимой ржи Защита (табл. 1).

В Усть-Каменогорске высокие средние значения ПСС («пики» ПСС) появлялись с периодичностью в 3–5 лет. Интервалы между «пиками» характеризовались более низкими и примерно равными в пределах конкретного интервала значениями средних показателей (табл. 1). Для объяснения причины появления «пиков» ПСС мы обратились к циклам солнечной активности, таким, как они определяются числами Вольфа. Три высоких средних значения ПСС (26,2; 16,5 и 19,0 %) пришлось на период низкой солнечной активности. Низкую солнечную активность связывают с более высокими среднегодовыми температурами, и если это так, понятен эффект повышения ПСС. Однако два «пика» ПСС (15,7 и 17,4 %) пришлось на период высокой солнеч-

ной активности, и объяснить эти данные пока не представляется возможным. Известно, что солнечная активность через барическое поле Земли и общую циркуляцию атмосферы оказывает влияние на погоду и климат. В одних районах четче выражен 10–12- или 5–6-летний цикл солнечной активности, в других районах эти циклы вообще проявляются слабо. Объяснение этим явлениям находят среди многих причин (Курдин, 1972). В качестве рабочей гипотезы допустимо, что в Усть-Каменогорске солнечная деятельность опосредованно, через погоду, стимулирует проявление ПСС и определенную ритмичность ее среднегодовых значений. В то же время в Новосибирске четкая периодичность в проявлении ПСС практически отсутствовала и лишь в 2004 и 2007 гг. был выявлен достаточно высокий уровень ПСС, соответствующий низкой солнечной активности.

Календарный срок в 29 лет несравненно длиннее тех временных периодов, которые описаны в литературе по тетраплоидной ржи, но, возможно, все еще недостаточен для убедительной аргументации влияния солнечной активности на псевдосовместимость. С практической точки зрения существенно то, что ритмичность проявления признака позволяет предсказать результаты и тем самым делает возможным планирование объемов самоопыления. Сравнительный анализ трендов погоды и ПСС приближает к пониманию особенностей проявления модификационной изменчивости СН в конкретном географическом пункте и ему аналогичных, вполне благоприятных и экономически выгодных для получения и поддержания в полевых условиях самоопыленных потомств тетраплоидной озимой ржи.

Несколько неожиданными явились результаты самоопыления диплоидной ржи, использованной нами как контроль. Относительно низкий уровень ПСС наблюдали не только у сортов Волжанка и Саратовская 4, районированных каждый в свое время в Восточно-Казахстанской области, но и у сортов из других географических районов: Сибири (Долинская, Омка, Вятка); Башкирии (Чулпан); Подмосковья (Крона) и Прибалтики (Комбайниния) (табл. 2). Полученные нами данные вполне сопоставимы с данными литературы (Антропов, 1930; Краснояк, 1936; Lundqvist, 1957; Федоров и др., 1971; Молчан, 1973).

В Восточном Казахстане возделывались сорта озимой ржи, созданные в НИИСХ Юго-Востока (г. Саратов). В связи с этим особый интерес представили результаты А. Краснояка (1936), который выполнил самоопыление двух сортов диплоидной озимой ржи – Елисеевская и Гибридная. Происхождение Елисеевской ржи точно не установлено, но она представляла собой весьма сложную популяцию и явилась прародительницей таких сортов, как Саратовская 1, Волжанка, а затем и Саратовская крупнозерная (Бамбышев, Валеев, 2001) Самоопыление выполнялось в течение 8 последовательных лет, различавшихся по условиям колошения и цветения ржи. У обоих сортов ржи низкий уровень ПСС (3,6 и 2,7 %) наблюдался при цветении в дождливую и прохладную погоду. Как оказалось, сорта неодинаково реагировали на условия внешней среды. У Елисеевской самый высокий уровень ПСС, составивший соответственно 18,9 и 17,4 %, был отмечен в засушливые 1927 и 1929 гг.; у Гибридной наивысшие значения ПСС – 12,6 и 12,7 % – наблюдались в годы с нормальными или почти нормальными условиями колошения и цветения.

Можно провести некоторую аналогию между результатами, полученными некогда в Саратове по диплоидной озимой ржи, и данными по самоопылению тетраплоидной озимой ржи в Усть-Каменогорске. По данным А. Лунквиста (Lundqvist, 1957), система размножения тетраплоидной ржи характеризуется меньшей устойчивостью к факторам окружающей среды. Очевидно, окрестности Усть-Каменогорска, не оказывая существенного влияния на диплоидную рожь, являются своеобразным провокационным фоном для проявления модификационной изменчивости СН у тетраплоидной ржи. И все же в двух случаях – в 1977 и 1996 гг. – одновременно с «пиками» ПСС у тетраплоидной ржи в сортопопуляциях Волжанка и Вятка был выявлен сравнительно высокий уровень ПСС (табл. 2).

Анализируя уровень ПСС у яровой диплоидной ржи, мы в целом получили невысокие значения признака, но существенно более высокий уровень псевдосовместимости в Усть-Каменогорске по сравнению с Новосибирском (Попова, 2002).

Таким образом, окрестности г. Усть-Каменогорска оказались вполне благоприятными для получения и поддержания самоопыленных по-

Таблица 1

Тетраплоидная рожь. Динамика псевдосовместимости (ПСС)

Год	Числа Вольфа	Усть-Каменогорск				Новосибирск	
		изолировали колосьев, шт.		ПСС, %		изолировали колосьев, шт.	ПСС, %
		всего	в сорте Защита	годовая	в сорте Защита		
1971	66,6	1358		7,6			
1972	68,9	2367		3,9			
1973	38,0	2597		10,8			
1974	34,5	5955		12,2		2741	2,3
1975	15,5	4452		12,8		2423	6,9
1976	12,6	8856		13,8		536	3,4
1977	27,5	4157		26,2		2992	6,1
1978	92,5	5182		13,6			
1979	155,4	2374		11,3		519	6,5
1980	154,6	5382		6,5			
1981	140,4	4396		15,7			
1982	115,9	2035	52	7,8	5,1	816	2,4
1983	66,6	1859	142	6,6	8,2		
1984	45,9	3295	424	6,8	6,8	332	4,4
1985	17,9	2286	384	16,5	14,2	502	4,0
1986	13,4	4992	1447	14,2	11,2		
1987	29,4	2911	229	11,0	10,7		
1988	100,2	3117	1846	11,7	12,3		
1989	157,6	2459	1661	10,9	8,7		
1990	142,6	461	155	17,4	18,3		
1991	145,7	5409	1398	8,2	6,3		
1992	94,3	4279	1525	8,0	7,3		
1993	54,6	4421	1831	7,6	7,1		
1994	29,9	1519	1059	9,0	7,4		
1995	17,5	3002	1602	12,6	12,2		
1996	8,6	1055	133	19,0	18,8		
1997	21,5	1371	899	9,9	10,6		
1998	64,3	1001	408	12,0	11,7	158	5,0
1999	93,3	818	818	13,8	13,8	306	6,1
2000	119,6					105	6,8
2001	110,9					322	3,3
2002	104,1					310	3,2
2003	63,6					117	8,2
2004	40,4					75	11,0
2005	29,8					325	7,0
2006	15,2					160	9,1
2007	7,5					174	10,2

томств тетраплоидной ржи в полевых условиях. Относительная близость этого географического пункта к Новосибирску создавала предпосылки для кооперации исследований, связанных с изучением самонесовместимости у тетрапло-

идной ржи на периферии ареала, перспективу гетерозисной селекции и использования инбридинга для сохранения (поддержания) некоторых признаков, например, короткостебельности у районированного тетраплоидного сорта.

Таблица 2

Псевдосовместимость (ПСС) сортопопуляций диплоидной ржи в Усть-Каменогорске
(Восточно-Казахстанская область)

Год	Сорт	Изолировали колосьев, шт.	ПСС, %	Среднее число цветков в колосе	Год	Сорт	Изолировали колосьев, шт.	ПСС %	Среднее число цветков в колосе
1971	Долинская	99	2,6	60,5	1983	Саратовская 4	78	2,4	53,9
	Волжанка	131	3,0	64,8		Комбайнинияй	20	0,9	64,8
1972	Волжанка	209	2,9	68,0	1984	Саратовская 4	276	4,5	56,1
1973	Волжанка	239	3,8	61,6		Комбайнинияй	18	3,9	60,7
1974	Волжанка	41	3,6	60,8		Чулпан	17	1,5	60,9
1975	Волжанка	1021	1,3	61,0	1985	Саратовская 4	39	3,5	58,1
1976	Волжанка	49	2,0	60,1		Омка	13	4,5	68,6
1977	Волжанка	327	10,1	65,9		Волжанка	37	2,6	61,3
1980	Омка	134	2,1	61,5	1987	Саратовская 4	50	1,2	55,0
1981	К-10028	59	0,1	77,2		Крона	90	4,4	65,8
	Тулунская зеленозерная	82	2,1	81,0	1993	Вятка	218	3,0	65,2
1982	Саратовская-4	58	3,9	54,6		Отелло	59	7,0	59,8
	Долинская	33	2,9	70,7	1996	Вятка	123	16,0	58,2
	Комбайнинияй	49	2,6	58,5	1998	Вятка	84	2,3	64,0

Однако результаты самоопыления тетраплоидной ржи на периферии ареала интересны в аспекте проблемы возникновения и географического распространения в природе тетраплоидных видов растений. Обстоятельный обзор пионерских работ находим в обзоре Дж. Стеббинса (1956) и в монографии Л. Бреславец (1963). Оба автора цитируют данные А. Соколовской и О. Стрелковой по изучению флоры высокогорий Памира, юго-восточных хребтов Алтая, альпийского и субальпийского поясов Главного Кавказского хребта и других районов страны. На Памире из 150, а на Алтае из 200 кариологически изученных полиплоидными оказалось соответственно 85 и 65 % видов растений. В семействе злаковых на Памире было 90, на Алтае – 82 и на Кавказе 50 % полиплоидных видов. П. Жуковский (1964, С. 147) отмечал, что «гигантская рожь с очень крупными пыльниками, очень крупной пылью и зерном обнаружена на Памире (по-видимому, естественный аутотетраплоид)». Предположение автора не подтверждено, но и не опровергнуто. По данным литературы, в Средней Азии возможно формирование интереснейших морфотипов

растений. В предгорьях Восточно-Казахстанской и Джамбульской областей и в степной зоне Семипалатинской области были выявлены, а затем усилены отбором такие формы посевной ржи, как: многоцветковые (вплоть до ежовок); ветвистоколосые (порою по всей длине колоса); стеблевветвистые (с моноподиально-симподиальным типом ветвления); длинноколосые (с длиной колоса до 32 см) (Бейсенбиев, 1957). Если местные условия стимулируют формообразовательный процесс, то можно допустить и спонтанное удвоение числа хромосом. Тем более что экспериментально выявлено как спонтанное возникновение тетраплоидов в сортопопуляции диплоидной ржи Тацинская голубая (Машталер, Скорик, 1982), так и спонтанное самоопыление растений в полевых посевах диплоидной озимой ржи (Палилов, 1976; Деревянко, Здрилько, 1982; Vaquero *et al.*, 1989).

Реакцию тетраплоидной ржи на принудительное самоопыление, выявленную в Восточном Казахстане, можно рассматривать как имитацию процессов, которые могли бы иметь место в природе и не обязательно у посевной ржи. Стерильность «валентных скрещиваний»

($4n \times 2n$), меньшая устойчивость системы размножения к влиянию факторов окружающей среды и периодичность в проявлении «пиков» ПСС, т. е. относительно высокого уровня модификационной изменчивости самонесовместимости, объясняют, каким образом случайно возникшие в дикой природе тетраплоидные растения злаковых могли бы выжить, закрепиться и колонизировать пространство, причем без существенного изменения системы размножения. По утверждению Дж. Стеббинса (1956, С. 31), «во многих случаях самонесовместимость сохраняется на полиплоидном уровне, по крайней мере у цветковых растений».

Литература

- Антропов В.И. Inzucht у географических форм ржи // Тр. Всесоюз. съезда по генетике, селекции, семеноводству и племенному животноводству. Т. 4. Л., 1930. С. 19–26.
- Бамбышев У.С., Валеев А.З. Селекция и семеноводство озимой ржи в НИИСХ Юго-Востока. Саратов: НИИСХ Юго-Востока, 2001. 72 с.
- Бейсенбиев Е. Некоторые закономерности процесса формообразования ржи и пшеницы по вертикальной зональности Заилийского Ала-Тау // Тр. Джамбульской государственной с.-х. опытной станции. 1957. С. 157–210.
- Бреславец Л.П. Полиплоидия в природе и опыте. М.: АН СССР, 1963. 363 с.
- Дервянко В.П., Здрилько А.Ф. Наследование признака самофертильности у озимой диплоидной ржи // Генетика. 1982. Т. 18. № 12. С. 1987–1994.
- Егорова И.А., Войлоков А.В. Характеристика инбредных линий ржи по мутациям автофертильности в основных локусах несовместимости // Генетика. 1998. Т. 34. № 11. С. 1493–1499.
- Жуковский П.М. Культурные растения и их сородичи. Л.: Колос, 1964. 790 с.
- Кедров-Зихман О.О., Макаревич А.П. Жизнеспособность самоопыленных линий полиплоидных форм озимой ржи // Генетика и селекция: Матер. первой межреспубл. конф. по проблемам генетики и селекции. Вильнюс, 1971. С. 186–188.
- Краснюк А.А. Узкородственное разведение у ржи. М.: ТСХА, 1936. 52 с.
- Курдин Р.Д. О солнечно-гидрометеорологических связях и прогнозах колебания климата и водных ресурсов // Тр. Казгидромета. М.: Гидрометеоздат, 1972. Вып. 44. С. 169–203.
- Малецкий С.И. Получение, размножение и гибридизация инбредных линий сахарной свеклы (популяционно-генетические модели) // Усп. соврем. генетики. М.: Наука, 1983. Вып. 11. С. 196–240.
- Машталер С.Г., Скорик В.В. Возникновение спонтанных тетраплоидов на примере вида *Secale cereale* L. // Экспериментальная генетика растений. Киев, 1982. С. 3–10.
- Молчан И.М. Способы создания генетической гетерогенности и некоторые вопросы гетерозисной селекции у перекрестноопыляющихся и самоопыляющихся растений. Сообщение II. Влияние полиплоидии на несовместимость при инбридинге у ржи и гречихи // Генетика. 1973. Т. 9. № 6. С. 11–18.
- Палилов А.И. Многократный гетерозис. Минск: Наука и техника, 1976. 160 с.
- Попова И.С. Феноменология самонесовместимости у яровой ржи // Повышение эффективности селекции и семеноводства сельскохозяйственных растений: Докл. и сообщения VII генет.-селект. школы. 11–16 ноября 2001 г. Новосибирск: СО РАСХН, 2002. С. 344–349.
- Смирнов В.Г., Соснихина С.П. Генетика ржи. Л.: Изд-во ЛГУ, 1984. 263 с.
- Стеббинс Дж.Л. Географическое распределение полиплоидов и значение полиплоидии // Полиплоидия. М.: Иностран. лит-ра, 1956. С. 56–94.
- Суриков И.М. Несовместимость и эмбриональная стерильность растений. М.: Агропромиздат, 1991. 220 с.
- Тороп А.А., Дедаев В.Г., Титаренко А.В., Юрин А.И. Использование форм, несущих ген *H1*, в селекции тетраплоидной ржи // Вестн. с.-х. науки. 1983. № 4. С. 54–59.
- Федоров В.С., Смирнов В.Г., Соснихина С.П. Автофертильность у диплоидной и тетраплоидной ржи // Цитология и генетика. 1971. Т. 5. № 1. С. 3–9.
- Шумный В.К., Пшеницын Л.А. Влияние факторов внешней среды на уровень псевдосовместимости у ржи // Генетика. 1971. Т. 7. № 6. С. 25–29.
- Grau I. Züchterische Konsequenzen einer einfachen Methode zur Auslösung von pseudoselbstkompatibilität bei Winterroggen // Tagungsber. Acad. Landwirtschaftswiss. DDR. 1985. № 237. S. 69–72.
- Lundqvist A. Self-incompatibility in rye. II. Genetic control in the tetraploid // Hereditas. 1957. V. 43. P. 467–511.
- Vaquero F., Vencens F.J., Garcia P. *et al.* Mating system in rye: variability in relation to the population and plant density // Hereditas. 1989. V. 62. P. 17–26.
- Wricke G. PseudoSelbstkompatibilität beim Roggen und Ausnutzung in der Züchtung // Z. Pflanzenzücht. 1978. Bd. 81. № 2. S. 140–148.

THE TETRAPLOID RYE: PSEUDOCOMPATIBILITY DYNAMICS**I.S. Popova, V.K. Shumny**

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: kinjiru@ngs.ru

Summary

A tendency towards pseudocompatibility (PSC) was studied in various forms and cultivars of tetraploid winter rye. Selfing was performed in the fields at two locations, in Novosibirsk (1974–1977, 1979, 1982, 1984, 1985, 1998–2007) and in Ust-Kamenogorsk (1971–1999) (Eastern Kazakhstan). In the latter case as a whole more than 95 thousand ears and about 6 million florets were selfed. The data of PSC level over 29-year period varied from 3,9 to 26,2 %, the average level being 11,6 %. Average PSC levels around years in Ust-Kamenogorsk were 1,6–5 times as high as in Novosibirsk and greatly exceeded those available in literature. With the interval of 3–5 years significant level of PSC was exhibited: in 1977 – 26,2; 1981 – 15,7; 1985 – 16,5; 1990 – 17,4 and in 1996 – 19,0 %. The areas between the PSC level peaks had lower and relatively equal indices. The climate in Ust-Kamenogorsk area is supposed to be very favourable for creation and maintaining of tetraploid rye inbred lines. The dynamics of PSC level allows us to forecast the results and to plan the volume of selfing.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИЙ АМАРАНТА (*AMARANTHUS L.*) ПО ИЗОФЕРМЕНТНЫМ ЛОКУСАМ

Р.С. Юдина, С.С. Ибрагимова, Н.Б. Железнова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: yurs@bionet.nsc.ru

Амарант – важная пищевая, кормовая, лекарственная и декоративная культура, известная со времен цивилизации инков и ацтеков. Она широко пропагандируется для интродукции и внедрения в практику сельского хозяйства, в том числе и в Сибири. В данной работе впервые в нашей стране проведено изучение изозимной изменчивости 93 природных и культивируемых популяций и 4 сортов амаранта.

Методом электрофореза в крахмальном геле исследовали изоферменты алкогольдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы и малик-энзима.

Установлено, что 73 популяции из 93 и 4 сорта были мономорфны по всем исследованным ферментам. Три популяции были полиморфны по трем локусам: *Adh*, *Mdh* и *Gdh* одновременно, 2 популяции полиморфны по локусам *Adh*, *Mdh* и 2 популяции – по локусам *Adh*, *Gdh*. Редкий полиморфизм наблюдался в ряде популяций по отдельным локусам: *Adh*, *Mdh*, *Gdh*, *Idh* и *Me*. Полученные результаты свидетельствуют о наличии генетического мономорфизма у амаранта по изученным локусам.

Введение

Наследуемый полиморфизм белков как характеристика структуры популяций привлекает к себе пристальное внимание многих исследователей. Обнаружен значительный размах изменчивости по данному показателю в популяциях различных видов. Число работ по изучению полиморфизма структурных генов постоянно увеличивается, порождая группу новых генетических проблем, постоянно обсуждаемых в связи с аспектами генетического груза, приспособленности генотипов, дрейфа генов и отбора в поддержании генетического разнообразия (Кирпичников, 1972). Однако при изучении генетико-биохимического полиморфизма в каждой из исследуемых популяций, помимо полиморфных локусов, всегда обнаруживаются и мономорфные локусы, либо у полиморфного локуса преобладает один аллель, а частота редкого аллеля не превышает 1 %.

В Институте цитологии и генетики СО РАН имеется обширная коллекция дикорастущих и доместцированных популяций, а также сортов амаранта различного эколого-географического происхождения.

Значение амаранта трудно переоценить, так как в зависимости от видовых особенностей и условий произрастания он используется как пищевая (салатные и зерновые формы), кормовая, лекарственная и декоративная культура. Частная генетика амаранта изучена слабо ввиду чрезвычайно мелких размеров репродуктивных органов и сложного строения соцветий. Применение изоферментного анализа, широко используемого в исследовании разных растительных объектов (Isozymes ..., 1983), открывает возможности для изучения эволюции, филогении, систематики и частной генетики амаранта.

Материалы и методы

Анализировали 93 популяции и 4 сорта амаранта из коллекции Всероссийского института растениеводства им. Н.И. Вавилова (г. Санкт-Петербург). Популяции представлены оригинальными образцами, имеющими различное географическое происхождение. 70 популяций отнесены к 20 различным видам, а для остальных видовая принадлежность не определена.

Исследовали спектры пяти ферментов: алкогольдегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.1.АДГ),

глутаматдегидрогеназы (К.Ф.1.4.1.3.ГДГ), малатдегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.37.МДГ), изоцитратдегидрогеназы (К.Ф.1.1.1.42.ИДГ) и малик-энзима (К.Ф.1.1.1.40.МЭ). Для электрофоретического разделения изоферментов использовали стандартный метод горизонтального электрофореза в 14 %-м крахмальном геле в трис-цитратной буферной системе, разработанной Мейзелем и Маркертом (Meizel, Markert, 1967), с последующим гистохимическим выявлением активности изоферментов на электрофореграммах. Гелевый буфер (рН = 7,0) содержал 0,0125 М трис и 0,0041 М лимонную кислоту, а электродный буфер (рН = 7,0) содержал эти же самые компоненты, но в более высокой концентрации: 0,0375 М трис и 0,0125 М лимонную кислоту. Продолжительность электрофореза составляла 6 часов при напряжении постоянного тока 160 В. Для охлаждения геля применяли кювету со льдом. В каждом варианте опыта для анализа использовали 200 семян образца.

Результаты и обсуждение

Ранее нами был выявлен редкий полиморфизм по ферментам: алкогольдегидрогеназе и малатдегидрогеназе. Алкогольдегидрогеназа контролируется одним локусом *Adh* с двумя аллелями – *Adh-F* и *Adh-S*. Малатдегидрогеназа имеет две зоны активности: быстромигрирующую (I) и медленную (II). В данных условиях электрофореза быстрая зона – диффузная. Медленная зона МДГ контролируется двумя неаллельными генами: мономорфным *Mdh 1* и полиморфным *Mdh 2* с тремя аллелями: *Mdh 2-F*, *Mdh 2-N* и *Mdh 2-S*. У глутаматдегидрогеназы в исследованных ранее популяциях обнаружены два аллеля: преобладающий *Gdh-S* и редкий *Gdh-F*, гетерозигот не выявлено (Юдина и др., 2005).

Данные по изоцитратдегидрогеназе (ИДГ) и малик-энзиму (МЭ) не опубликованы, но установлено, что ИДГ контролируется двумя локусами: *Idh 1* и *Idh 2*. Каждый локус имеет по два аллеля, контролирующих быстрый (FF) и медленный (SS) варианты фермента. В исследованном материале преобладает быстрый аллель обоих локусов: *Idh 1-F* и *Idh 2-F*. Гетерозиготы по ИДГ в коллекции не обнаружены. У малик-энзима (МЭ) один локус, *Mod 1*, мономорфный, а другой, *Mod 2*, имеет три ал-

леля: *Mod 2-F* (быстрый), *Mod 2-N* (средний) и *Mod 2-S* (медленный). Гетерозиготных ферментов по МЭ не выявлено.

В данном исследовании анализировали 93 популяции культивируемых и диких видов амаранта и 4 сорта: Валентина, Чергинский, Эльбрус и Кугельмарант.

Результаты анализа представлены в таблице. В трех популяциях: 11015 (*Amaranthus caudatus* L., Гана), 11033 (*A. cruentus* L., Бельгия) и 11043 (*A. cruentus* L., Узбекистан) установлен полиморфизм по трем локусам одновременно: *Adh*, *Mdh* и *Gdh*. Две популяции: 11007 (*A. caudatus* L., Камерун) и 11017 (*A. cruentus* L., Камерун) были полиморфны по локусам *Adh*, *Mdh* и еще две популяции: 11070 (*A. mantegazzianus* L., Аргентина) и 11080 (*A. cruentus* L., Россия) – по локусам *Adh*, *Gdh*. Редкий полиморфизм наблюдался в ряде популяций по отдельным локусам. Он означает низкую частоту редкого аллеля (1–2 %) и отсутствие гетерозигот. Кроме того, несколько популяций были мономорфны по редкому аллелю *Adh-S*. Это наблюдалось в популяциях: 11021 (*A. epinard* L., Гвинея), 11062 (*A. nobilis* L., Россия), 11074 (*A. cruentus* L., Индия) и др. В таблицу не включены данные по частотам аллелей локусов *Idh 1* и *Idh 2*, так как в ряде популяций выявлена очень низкая активность ИДГ, которая вообще на электрофореграмме не регистрируется, а в большинстве популяций активен только локус *Idh 2* и его преобладающий аллель *Idh 2-F*. Что касается малик-энзима, то в большинстве популяций преобладает аллель *Mod 2-F*, а аллели *Mod 2-N* и *Mod 2-S* встречаются крайне редко. Таким образом, выявлена низкая изозимная изменчивость в исследованном материале. 73 популяции, независимо от их видовой принадлежности, и 4 сорта были мономорфны по пяти изученным ферментам.

Как следует из полученных результатов, ярко выраженная морфологическая дифференциация коллекции амаранта не сопровождалась генетической дифференциацией по ферментным локусам. Аналогичные результаты описаны в работах зарубежных исследователей (Hauptli, Jain, 1978; Jain *et al.*, 1980).

К настоящему времени накоплен обширный материал по выявлению и изучению белкового полиморфизма в растительных популяциях. Установлено, что для многих видов характерен

Таблица

Структура популяций амаранта по частотам аллелей трех изоферментных локусов:
Adh, *Mdh* и *Gdh*

Вид	Популяция	Происхождение	Аллели локуса <i>Adh</i>		Аллели локуса <i>Mdh</i>		Аллели локуса <i>Gdh</i>		
			FF	SS	FF	SS	FF	SS	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<i>A. caudatus</i>	11001	Таджикистан	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11002	Бурундия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11003	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11007	Камерун	0,99	0,01	0,98	0,02	0,00	1,00	
	11015	Гана	0,99	0,01	0,99	0,01	0,99	0,01	
	11020	Мали	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11023	Польша	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11033	Бельгия	0,99	0,01	0,99	0,01	0,99	0,01	
	11040	Нидерланды	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11047	Украина	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11048	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11049	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11064	Венгрия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11078	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11079	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11089	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	11091	Украина	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
	<i>A. cruentus</i>	11004	США	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
		11005	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
11006		Румыния	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11008		Непал	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11012		Казахстан	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11014		Казахстан	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11017		Камерун	0,99	0,01	0,95	0,05	0,00	1,00	
11018		Китай	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11019		Китай	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11031		Таджикистан	0,97	0,03	1,00	0,00	0,00	1,00	
11032		Чехия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11038		Германия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11042		Финляндия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11043		Узбекистан	0,91	0,09	0,87	0,13	0,03	0,97	
11045		Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11073		Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11074		Индия	0,00*	1,00*	1,00	0,00	0,00	1,00	
11075		Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11076		Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	
11080	Россия	0,63	0,37	1,00	0,00	0,01	0,99		
ТСХА	Россия	1,00	0,00	0,07	0,93	0,00	1,00		
ТСХА	Германия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00		

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>A. hybridus</i>	11016	Греция	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11022	Германия	1,00	0,00	0,96	0,04	0,00	1,00
	11083	Германия	1,00	0,00	0,98	0,02	0,00	1,00
	11087	Россия	1,00	0,00	0,95	0,05	0,00	1,00
	11088	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. hypochodriacus</i>	11010	США	1,00	0,00	1,00	0,00	0,99	0,01
	11024	Ямайка	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. aureus</i>	11055	Германия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11093	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. lividus</i>	11036	Румыния	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11037	Россия	0,99	0,01	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. edulis</i>	11030	Гана	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. erytrostahis</i>	11060	Россия	1,00	0,00	0,05	0,95	0,00	1,00
	11092	Россия	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00
<i>A. crispus</i>	11063	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. deflexus</i>	11057	Германия	0,00*	1,00*	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. gangeticus</i>	11061	Индия	0,00*	1,00*	0,00*	1,00*	0,00	1,00
	11085	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. leucospermus</i>	11058	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11059	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. mangostanus</i>	11009	Китай	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. mantegazzian</i>	11028	Австрия	1,00	0,00	0,98	0,02	0,00	1,00
	11070	Аргентина	0,99	0,01	1,00	0,00	0,01	0,99
<i>A. nobilis</i>	11062	Россия	0,00*	1,00*	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. spinosus</i>	11013	Германия	1,00	0,00	0,99	0,01	0,00	1,00
<i>A. powellis</i>	11027	Германия	0,00	1,00	0,00*	1,00*	0,00	1,00
	11065	Греция	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11066	Чехия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. tricolor</i>	11095	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
<i>A. Epinard</i>	11021	Гвинея	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11025	Гвинея	0,00*	1,00*	1,00	0,00	0,00	1,00
	11053	Гвинея	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
Вид не определен	11029	Италия	0,99	0,01	1,00	0,00	0,00	1,00
	11034	Мексика	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11035	Гана	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11039	Болгария	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11040	Нидерланды	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11042	Финляндия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11044	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11046	Индия	1,00	0,00	0,00*	1,00*	1,00*	0,00*
	11050	Танзания	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
11051	Танзания	0,99	0,01	1,00	0,00	0,00	1,00	

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	11052	Мали	0,00*	1,00*	1,00	0,00	-	-
	11054	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11056	Гана	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00*	0,00*
	11067	Узбекистан	1,00	0,00	0,90	0,10	0,00	1,00
	11068	Заир	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11077	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,01	0,99
	11081	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11082	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11084	Конго	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11090	США	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	11094	Индия	0,00*	1,00*	1,00	0,00	0,00	1,00
	11098	Индия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
Сорта	Чергинский	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	Эльбрус	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	Валентина	Россия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
	Kugelmaranth	Германия	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00

Условные обозначения: жирным шрифтом отмечены полиморфные популяции, * популяции, мономорфные по редкому аллелю, пробел (-) – отсутствие данных.

высокий уровень полиморфизма, хотя существуют виды с низкой аллозимной изменчивостью (Nevo *et al.*, 1986, 1988; Алтухов, 2003). Показано, что генетическая вариабельность внутри и между популяциями может меняться под влиянием мутаций, генетического дрейфа, системы скрещиваний и селекции (Slatkin, 1987). Распределение генетических вариантов носит зачастую неслучайный характер. В природных популяциях с высокой степенью инбридинга генетическая дивергенция по изоферментным маркерам низка. Длительный инбридинг и ограниченная возможность перекрестного опыления могут привести к уменьшению внутривыборочной изменчивости и гомозиготизации выборок. Распределение аллельных частот в природных популяциях является также следствием естественного отбора, который в течение многих поколений регулировал приток в популяции спонтанно возникающих мутантных аллелей. Неблагоприятные мутации удерживаются на низкой частоте благодаря действию естественного отбора, а некоторые мутации, обладающие селективным преимуществом, в определенных генотипических сочетаниях получают возмож-

ность распространения и становятся частыми (Ayala, 1977). Кроме того, изоферменты, связанные с энергетическим метаболизмом, в меньшей степени подвержены действию отбора, чем ферменты, катализирующие субстрат из внешней среды (Алтухов, 2003). Уровень полиморфизма по изоферментам зависит также и от климатических условий, к которым адаптирована популяция.

Низкий уровень изменчивости, выявленный в данном исследовании, в той или иной степени может быть обусловлен любым из факторов, изложенных выше. Что касается культивируемых популяций, то нельзя исключить влияние искусственного отбора на снижение уровня их полиморфизма при интродукции и акклиматизации в новых географических регионах.

Данные по низкой аллозимной изменчивости у изученных нами популяций и сортов совпадают с данными других исследователей. При изучении полиморфизма у локальных образцов амаранта из Индии выявлен высокий уровень морфологической изменчивости и почти полное отсутствие изозимной (Jain *et al.*, 1980). Этот феномен назван авторами удивительным

контрастом. Американскими исследователями также обнаружена низкая внутри- и межвидовая изменчивость при изучении трех диких видов амаранта: *A. hybridus*, *A. retroflexus* и *A. powelli* из девяти районов Калифорнии и трех domesticiрованных видов: *A. caudatus*, *A. hypochondriacus* и *A. cruentus* (Hauptli, Jain, 1978). Аналогичные результаты, полученные разными группами исследователей, использовавшими разные ферменты для изучения амаранта из разных географических регионов, позволяют предположить, что низкий уровень генетической изменчивости по изоферментным локусам, вероятно, является видоспецифическим признаком амаранта. В настоящее время известно много примеров мономорфизма биохимических локусов в популяциях различных видов растений и животных. Согласно гипотезе Ю.П. Алтухова (2003), мономорфные биохимические признаки связаны с жизненно важными функциями, остающимися неизменными в меняющейся среде.

«Генетический мономорфизм – отсутствие изменчивости заведомо наследственного признака на всем видовом ареале или же наличие в пределах вида редких дискретных вариантов с частотой, не исключающей их поддержание повторяющимися мутациями. Это определение подчеркивает реальность генетического мономорфизма как природного явления, характеризующего вид в целом, и предполагает обнаружение такой инвариантности на любом структурном уровне организации живого» (Алтухов, 2003, С. 255).

Работа выполнена по проекту 11.9 «Генетическое разнообразие для создания уникальных коллекций и их использования для разработки новых методов селекции», входящему в со-

став подпрограммы «Динамика генофондов» программы «Биоразнообразие и динамика генофондов».

Литература

- Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. 431 с.
- Кирпичников В.С. Биохимический полиморфизм и проблема так называемой недарвиновской эволюции // Усп. соврем. биологии. 1972. Т. 74. № 2. С. 231–246.
- Юдина Р.С., Железнова Н.Б., Захарова О.В. и др. Изозимная оценка генетической коллекции амаранта (*Amaranthus L.*) // Генетика. 2005. Т. 41. № 12. С. 1681–1687.
- Ayala F.J. Adaptive evolution of protein // Acta Biol. Jugosl. 1977. V. 9. P. 1–15.
- Hauptli H., Jain S.K. Biosystematics and agronomics potential of some weedy and cultivated *Amaranthus* // Theor. Appl. Genet. 1978. V. 52. P. 177–185.
- Isozymes in Plant Genetics and Breeding / Eds S.D. Tanksley, T.J. Orton. Parts A and B. Amsterdam: Elsevier, 1983. 950 p.
- Jain S.K., Wie L., Vaidya K.R. Levels of morphological and isozymic variation of Indian Amaranths: a striking contrast // J. Hered. 1980. V. 71. P. 283–285.
- Meizel S., Markert C.L. Malate dehydrogenase isozymes of the marine snail *Ilyanassa obsoletes* // Arch. Biochem. Biophys. 1967. V. 122. № 3. P. 753–765.
- Nevo E., Beiles A., Kaplan D. Natural selection of allozyme polymorphism a microsite test revealing ecological genetic differentiation in wild barley // Evolution. 1986. V. 40. P. 13–20.
- Nevo E., Beiles A., Krugman T. Natural selection of allozyme polymorphism a microgeographic climatic differentiation in wild emmer wheat (*Triticum dicoccoides*) // Theor. Appl. Genet. 1988. V. 75. № 3. P. 529–538.
- Slatkin M. Gene flow and the geographic structure of the population // Science. 1987. V. 236. P. 787–792.

STRUCTURE OF AMARANTH (*AMARANTHUS* L.) POPULATIONS ACCORDING TO ISOENZYME ALLELES

R.S. Yudina, S.M. Ibragimova, N.B. Zheleznova

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: yurs@bionet.nsc.ru

Summary

Amaranth is an important food, fodder, medicinal, and ornamental plant known since the ages of Incas and Aztecs. It is recommended for widespread cultivation, including Siberia. We present a pioneering study of isozyme variability in 93 natural and cultivated populations and 4 cultivars.

Starch gel electrophoresis was used to estimate isozymes of alcohol dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, malate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, and malic enzyme. It was found that 73 of 93 populations and the four cultivars were monomorphic for all the enzymes tested. Three populations were polymorphic for three loci at once: *Adh*, *Mdh*, and *Gdh*; two, for two loci: *Adh* and *Mdh*; and two, for *Adh* and *Gdh*. Rare polymorphisms were observed in some populations for individual loci: *Adh*, *Mdh*, *Gdh*, *Idh*, or *Me*. Our results demonstrate amaranth monomorphism for the loci studied.

ЛЕТАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ *DROSOPHILA MELANOGASTER* СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

А.В. Иванников, Я.Я. Синянский, Н.Н. Юрченко, С.В. Чересиз, И.К. Захаров

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: IvAn@bionet.nsc.ru

Методом сбалансированных леталей *Sy/L* определялась концентрация рецессивных летальных мутаций хромосомы 2 в шести природных популяциях *Drosophila melanogaster*: Бишкек-2001, Горно-Алтайск-2003, Чемал-2003, Улан-Удэ-2003, Сочи-2004, Бишкек-2004. Получено распределение по классам относительной жизнеспособности особей, гомозиготных по хромосоме 2. Проведен тест на аллелизм летальных мутаций в популяциях Горно-Алтайск-2003, Сочи-2004, Бишкек-2004. Концентрация летальных мутаций в изученных популяциях составила от 3,0 (Чемал-2003) до 36,4 % (Сочи-2004). Эти величины не отличаются от ранее полученных данных: 6,7–38,7 % – стандарта для популяций на территории Евразии. В популяциях Горно-Алтайск-2003 и Сочи-2004 уровень аллелизма составил 10,5 и 11,3 % соответственно. Высокий уровень аллелизма, возможно, обусловлен явлением «сверхдоминирования», т. е. повышенной жизнеспособностью гетерозигот по ряду летальных мутаций, и в качестве примера такой мутации рассматривается *lethal (2) giant larvae – l(2)gl*. Высокий процент встречаемости летали *l(2)gl*, по-видимому, связан с селективным преимуществом гетерозигот, в которых данная леталь находится в гаплосостоянии. Летальный эффект мутаций по локусу *l(2)gl* в природной популяции компенсируется повышенной жизнеспособностью нормальных вариантов по этому локусу.

После открытия в 1930-х гг. генетического груза в природных популяциях *Drosophila melanogaster* начались интенсивные популяционные исследования по выявлению рецессивных летальных мутаций, оценке их концентрации и аллельного состава, их динамики в пространстве и во времени (Дубинин, 1931, 1966; Дубинин, Ромашов, 1932; Берг, 1943; Watanabe, 1969; Голубовский и др., 1974; Захаренко и др., 2003).

Летальные мутации – очень удобный класс мутаций для изучения генофондов и генетических процессов в экспериментальных и природных популяциях дрозофил. Во-первых, они присутствуют в природных популяциях дрозофил в достаточно высоких концентрациях. Например, в популяциях *Drosophila melanogaster* на территории бывшего СССР концентрации хромосом, содержащих одну или более мутаций, наблюдаются в пределах 10–30 % для каждой из больших аутосом (Дубинин, 1966; Голубовский, Викторова, 1968; Голубовский и др., 1974; Иванников, 1989). В тропиках Нового Света концентрации летальных мутаций в популяциях *Drosophila*

melanogaster сравнимы с таковыми в России и на Ближнем Востоке (Hoenigsberg *et al.*, 1964; Hoenigsberg, de Novas, 1965). В японских популяциях концентрация летальных мутаций колеблется от 5 до 16 % (Minamori, Saito, 1964; Kosuda *et al.*, 1969). В тропическом поясе Старого Света, например, для популяций Северной и Тропической Африки концентрация летальных мутаций составляет около 30 % (Borai, David, 1983), в популяциях *Drosophila melanogaster* Израиля и Египта – до 40 % (Goldshmidt *et al.*, 1955; Dawood, 1961), в популяциях *Drosophila melanogaster* Северной Америки они самые высокие и достигают 50 % (Ives, 1945; Band, Ives, 1963). Во-вторых, летальные мутации объективно регистрируются в отличие, например, от мутаций с видимым фенотипическим эффектом, где большую роль играют множество субъективных факторов, таких, как тип и свойство самой мутации, характер ее проявления, острота зрения и опыт исследователя, качество оптических приборов и т. д. В-третьих, подавляющее большинство летальных мутаций на

хромосомном уровне являются дискретными и локальными событиями, что дает возможность определить их аллельный состав в популяции. Изучение аллелизма летальных мутаций показало, что во времени величина аллелизма в отдельной популяции может варьировать в широком диапазоне при неизменных значениях концентрации летальных мутаций в популяции. Например, в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умань в 1963 г. в очаге размножения У-1 концентрация летальных мутаций равнялась 15,3 % и уровень аллелизма составил 1,4 %. В очаге размножения У-2 концентрация составляла 13,1 %, а аллелизм – 6,0 % (Голубовский, 1966). Из этого следует, что при незначительных различиях по концентрации летальных мутаций в субпопуляциях уровень аллелизма может отличаться в 2–3 раза. Другой пример показывает, что в японских популяциях *Drosophila melanogaster* на протяжении четырех лет при неизменной из года в год концентрации летальных хромосом 2 (21,5 %) уровень аллелизма колебался от 0 до 6 % (Miinamori, Saito, 1964).

Известны случаи достаточно длительных наблюдений, в которых удалось проследить за изменением генетического состава природных популяций *D. melanogaster* во времени. В популяциях разных видов дрозофил обнаружен ряд интересных явлений, таких, как мутабельное или нестабильное состояние некоторых генов (Demerec, 1937), различия в спектре мутаций нормальных аллелей одного и того же гена в линиях из разных популяций (Timofeeff-Ressovsky, 1932), синхронные и сходные изменения генофонда в удаленных друг от друга популяциях (Dobzhansky *et al.*, 1977), колебание темпа мутирования и резкие всплески мутабельности отдельных локусов в природных популяциях (Берг, 1961; Иванов, Голубовский, 1977; Захаров, 1995; Захаров и др., 2001, 2008).

В 1960–1970-е гг. в серии работ М.Д. Голубовского с сотрудниками по изучению летальных мутаций хромосомы 2 в природных популяциях *Drosophila melanogaster* на территории бывшего Советского Союза была исследована частота встречаемости аутосомных летальных мутаций и их пространственная и временная динамика (Голубовский, 1966; Голубовский, Викторова, 1968; Голубовский и др., 1974). Многие популяции были изучены не только в

отношении концентрации летальных мутаций в них, но и в отношении их качественного состава. В частности, было обнаружено, что аллели летальной мутации *lethal (2) giant larvae – l(2)gl* перманентно встречаются в популяциях в высокой концентрации (Golubovsky, 1978; Соколова, Голубовский, 1979а).

Данная работа является продолжением многолетних исследований, проводимых в лаборатории генетики популяций Института цитологии и генетики СО РАН, и посвящена изучению концентраций и установлению аллелизма летальных мутаций в природных популяциях на территории Евразии.

Материалы и методы исследования

Изучались *Drosophila melanogaster* из популяций Евразии. Оценивался вклад хромосомы 2 в общую приспособленность особей при помощи метода сбалансированных леталей *Cy/L* (рис. 1).

Мушки выращивались на стандартной дрожжевой среде при температуре 25 °С. Для наркоза мух использовался эфир для наркоза стабилизированный. Хромосомы 2, выделенные из природы методом *Cy/L*, поддерживались в фонде лаборатории при комнатной температуре.

Метод сбалансированных леталей *Cy/L* (Дубинин, 1966) позволяет перевести природную хромосому 2 в изогенное состояние. При этом присутствующие в хромосоме рецессивные мутации оказываются в гомозиготном состоянии и могут быть выявлены и учтены.

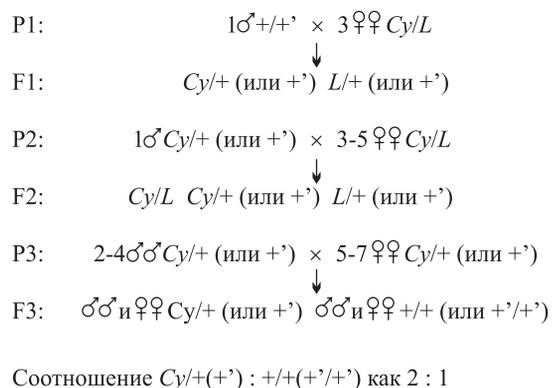


Рис. 1. Схема скрещивания. Метод сбалансированных леталей.

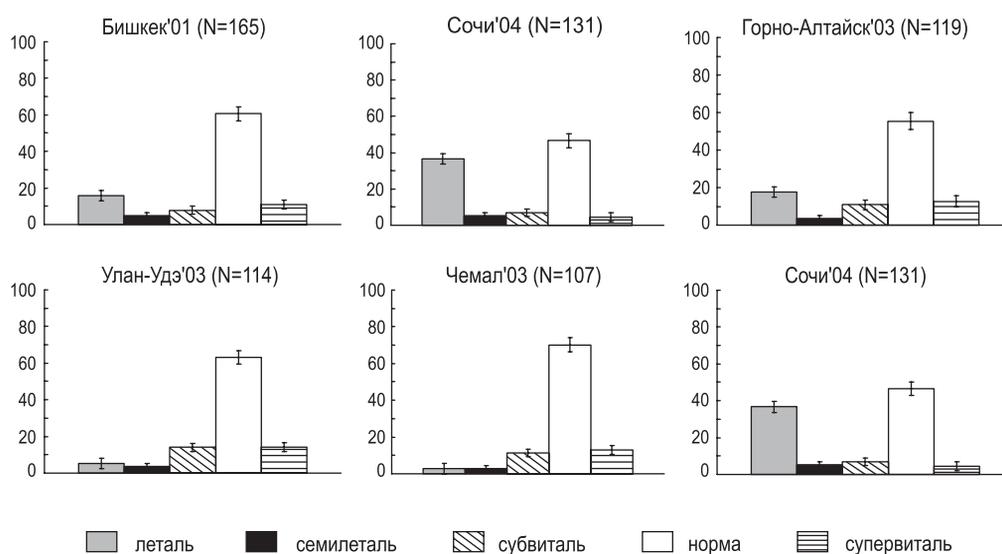


Рис. 3. Распределение по классам жизнеспособности хромосом 2, выделенных из природных популяций *Drosophila melanogaster*.

Для популяций Горно-Алтайск-2004, Сочи-2004 и Бишкек-2004 был проведен «тест на аллелизм». Тест на аллелизм летальных мутаций представляет собой попарное сведение в компанд всех летальных хромосом, обнаруженных в популяции, и позволяет установить величину аллелизма, которая представляет собой долю скрещивания обнаруженных летальных мутаций к общему количеству диаллельных скрещиваний.

В популяции Сочи-2004 из 49 проанализированных хромосом класса «леталь» 8 были уникальными, а оставшиеся 41 распределились на 11 аллельных групп. Причем некоторые хромосомы относились к нескольким аллельным группам, что можно трактовать как наличие в хромосоме нескольких летальных мутаций. Уровень аллелизма для летальных мутаций популяции Сочи-2004 составил 11,3 %. В популяции Горно-Алтайск-2003 из 15 проанализированных хромосом класса «леталь» 5 были уникальными, а оставшиеся 11 распределились на 5 аллельных групп. Величина аллелизма в этой популяции равна 10,5 %.

В популяции Бишкек-2004 было проанализировано 8 летальсодержащих хромосом 2. Оказалось, что все они уникальны.

Частота летальных и семилетальных хромосом из природной популяции *Drosophila melanogaster* Умань-1979 по делеции *Df(2)62*

для летальной мутации *l(2)gl* составила величину 0,65 %, частота мутации *net* – 1,04 %, что подтвердило ранее полученные данные о высокой частоте летальных и видимых мутаций в районе *net – l(2)gl* в хромосомах 2, выделяемых из природных популяций.

Данные распределения по жизнеспособности гетерозигот *n_i/Df(2)62* представлены на гистограмме (рис. 4). Показан характерный для жизнеспособности бимодальный характер распределения. Первая мода соответствует доле летальных мутаций. Высокая концентрация летали *l(2)gl*, по-видимому, связана с селективным преимуществом гетерозигот, в которых данная леталь находится в гаплогосостоянии. Согласно гистограмме летальный эффект мутаций по локусу *l(2)gl* в природной популяции компенсируется повышенной жизнеспособностью нормальных вариантов по этому локусу.

В популяции Сочи-2004 концентрация рецессивных летальных мутаций хромосомы 2 была наиболее высокой (36,9 %). При этом уровень аллелизма составил 11,3 %. Столь большую концентрацию летальных рецессивных мутаций при высоком уровне аллелизма в этой популяции можно объяснить явлением сверхдоминирования. Летальная мутация *l(2)gl* может поддерживаться в природных популяциях в высоких концентрациях за счет преимущества

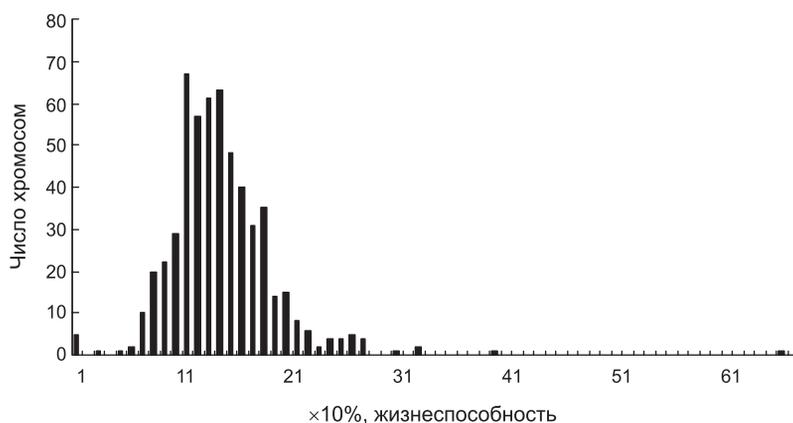


Рис. 4. Жизнеспособность гетерозигот $n/Df(2)62$ (Yurchenko, Zakharov, 2003).

гетерозигот. При пониженных температурах гетерозиготы $l(2)gl/+$ имеют селективное преимущество (Golubovsky, Sokolova, 1973; Соколова, Голубовский, 1979б; Вайсман и др., 2006), что позволяет им эффективнее пережить зимний период. В теплое время года высокая частота $l(2)gl$ поддерживается благодаря «эффекту основателя». Второе возможное объяснение высокой концентрации летальных мутаций в популяции Сочи-2004, сопровождаемой высоким уровнем аллелизма, может быть обусловлено наличием родственных связей между изученными особями разных линий. В любом случае, поскольку популяция г. Сочи была изучена впервые, требуется рассмотрение новой выборки.

Работа поддержана грантом РФФИ № 05-04-48838 и программой Президиума РАН «Биоразнообразии и динамика генофондов».

Литература

- Берг Р.Л. Мутация «желтая» (*yellow*) в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умани // Вестник Ленингр. ун-та. Сер. Биология. 1961. № 3. Вып. 1. С. 77–89.
- Берг Р.Л. Происходит ли элиминация особей, гетерозиготных по летальным мутациям, в популяциях // Изв. АН СССР. 1943. № 4. С. 243–248.
- Вайсман Н.Я., Плюс Н., Голубовский М.Д. Стресс и гапло-адаптивность опухолевого супрессора *lgl*: популяционно-генетическое исследование на дрозофиле // Докл. РАН. 2006. Т. 406. № 4. С. 557–560.
- Голубовский М.Д. Распределение и аллелизм аутосомных леталей в двух очагах размножения *Drosophila melanogaster* популяции города Умань (УССР) // Генетика. 1966. Т. 3. № 11. С. 89–99.
- Голубовский М.Д., Викторова Г.В. Концентрация и аллелизм летальных мутаций в соседних природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1968. Т. 4. № 8. С. 48–57.
- Голубовский М.Д., Иванов Ю.Н., Захаров И.К., Берг Р.Л. Исследование синхронных и параллельных изменений генофондов в природных популяциях плодовых мух *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1974. Т. 10. № 4. С. 72–83.
- Дубинин Н.П. Генетико-автоматические процессы и их роль в процессе органической эволюции // Журн. общ. биологии. 1931. Т. VII. Вып. 5/6. С. 463–479.
- Дубинин Н.П. Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966. С. 478–479.
- Дубинин Н.П., Ромашов Д.Д. Генетическое строение вида и его эволюция // Биол. журнал. 1932. Т. 1. № 5/6. С. 52–95.
- Захаренко Л.П., Иванов Ю.Н., Иванников А.В. и др. Мутационный процесс у *Drosophila melanogaster* в природных популяциях Алтая и при действии радиации в эксперименте // Сиб. экол. журнал. 2003. Т. 10. № 3. С. 321–326.
- Захаров И.К. Мутации и мутационный процесс в природных популяциях *Drosophila melanogaster*: Дис. ... доктора биол. наук. Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО РАН, 1995. 48 с.
- Захаров И.К., Ваулин О.В., Илинский Ю.Ю. и др. Источники генетической изменчивости в природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 112–126.
- Захаров И.К., Юрченко Н.Н., Иванников А.В. и др. Вспышки мутаций и транспозоны в природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Информ. вестник ВОГиС. 2001. № 16. С. 10–12.
- Иванников А.В. Анализ рецессивных летальных мутаций в популяции *Drosophila melanogaster* г. Душанбе // Сб. тр. республиканской научно-практической конф. молодых ученых и специа-

- листов Тадж. ССР. Душанбе, 1989. С. 22–25.
- Иванов Ю.Н., Голубовский М.Д. Повышение мутабельности и появление мутационно-нестабильных аллелей локуса *singed* в популяциях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1977. Т. 13. № 4. С. 655–666.
- Соколова К.Б., Голубовский М.Д. Проявление, взаимодействие и распространение в популяциях аллелей «гигантские личинки» у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1979а. Т. 15. № 2. С. 233–243.
- Соколова К.Б., Голубовский М.Д. Жизнеспособность гетерозигот по летальным аллелям локуса «гигантские личинки» у *Drosophila melanogaster* при разных температурах // Генетика. 1979б. Т. 15. № 3. С. 454–463.
- Band H.T., Ives P.T. Comparison of lethal and semilethal frequencies in second and third chromosomes from a natural population of *Drosophila melanogaster* // Can. J. Genet. Cytol. 1963. V. 5. P. 351–357.
- Borai D., David J. Recessive lethals of *Drosophila melanogaster* from temperate and tropical habitats: a possible interaction with hybrid disgenesis // Egypt. J. Cytol. 1983. V. 12. P. 65–78.
- Dawood M.M. The genetic load in the second chromosomes of some populations of *Drosophila melanogaster* in Egypt // Egypt. Genetics. 1961. V. 46. P. 239–246.
- Demerec M. Frequency of spontaneous mutations in certain stocks of *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1937. V. 22. P. 469–478.
- Dobzhansky Th.G., Ayala F.J., Stebbins G.L., Valentine J.W. Evolution. San Francisco: Freeman and Co. 1977. 572 p.
- Goldshmidt E., Wahrman J., Lederman-Klein A., Weiss R. A two years survey of population dynamics in *Drosophila melanogaster* // Evolution. 1955. V. 9. P. 353–366.
- Golubovsky M.D. The «lethal giant larvae» the most frequent second chromosome lethal in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Drosophila Inform. Serv. 1978. V. 53. P. 179.
- Golubovsky M.D., Sokolova K.B. The expression and interaction of different alleles at the *l(2)gl* locus // Drosophila Inform. Serv. 1973. V. 50. P. 124.
- Hoenigsberg H.F., de Novas Y.G. Population genetics in the American Tropics: I. Concealed recessives in different bioclimatic regions // Evolution. 1965. V. 19. P. 506–513.
- Hoenigsberg H.F., Granobles L., de Novas Y.G. *et al.* Lethals and semi-lethals from natural populations of *Drosophila melanogaster* // Drosophila Inform. Serv. 1964. V. 39. P. 128.
- Ives P.T. The genetic structure of American populations of *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1945. V. 30. P. 167–196.
- Kosuda K., Kitagawa O., Moriwaki D. A seasonal survey of the genetic structure in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Japan. J. Genet. 1969. V. 44. P. 247–258.
- Minamori S., Saito Y. Local and seasonal variations of lethal frequencies in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Japan. J. Genetics. 1964. V. 38. P. 290–303.
- Timofeeff-Ressovsky N.W. Mutations of the gene in different directions // Proc. 6th Intern. Congr. Genet. 1932. V. 1. P. 308–330.
- Watanabe T.K. Frequency of deleterious chromosomes and allelism between lethal genes in Japanese natural populations of *Drosophila melanogaster* // Jap. J. Gen. 1969. V. 44. № 3. P. 171–187.
- Yurchenko N.N., Zakharov I.K. Distribution of viability of chromosomes 2 from Uman natural population of *Drosophila melanogaster* in heterozygote with *Df(2)62* overlapping the region of *l(2)gl* locus // Drosophila Inform. Serv. 2003. № 86. P. 41–42.

LETHAL MUTATIONS IN POPULATIONS OF *DROSOPHILA MELANOGASTER* IN NORTH EURASIA

A.V. Ivannikov, Ya.Ya. Sinyansky, N.N. Yurchenko, S.V. Cheresiz, I.K. Zakharov

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: IvAn@bionet.nsc.ru

Summary

By using the method of balanced lethals *Cy/L*, concentration of recessive lethal mutations on the chromosome 2 was determined in six natural populations of *Drosophila melanogaster*: Bishkek-2001, Bishkek-2004, Gorno-Altaiisk-2003, Chermal-2003, Ulan-Ude-2003, and Sochi-2004. The distribution has been obtained within the classes of relative viability of individuals homozygous by the chromosome 2. The test has been made for detection of the allelism of lethal mutations in Gorno-Altaiisk-2003, Sochi-2004, and Bishkek-2004 populations. Concentration of lethal mutations in populations studied varied from 3,0 (Chermal-2003) to 36,4 % (Sochi-2004). These values do not differ from the data obtained previously: 6,7–38,7 % is the standard typical of Eurasian populations. In populations Gorno-Altaiisk-2003 and Sochi-2004, the allelism was 10,5 and 11,3 %, respectively. High level of allelism could be produced by phenomenon of «super-dominance», or increased viability of heterozygotes by a set of lethal mutations, as example, *lethal (2) giant larvae – l(2)gl*. The high frequency of *l(2)gl* lethal is, possibly, associated with the selective advantage of heterozygotes in which this lethal is present in haplo-state. The lethal effect of mutations in *l(2)gl* locus in populations is compensated by an increased viability of normal variants for this locus.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ЯЙЦЕВЫХ КАМЕРАХ *DROSOPHILA MELANOGASTER* У МУТАНТОВ ПО ГЕНУ *TRITHORAX-LIKE*

А.А. Огиенко, О.В. Лаухина, Г.В. Васильев, Э.М. Баричева

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия; e-mail: barich@bionet.nsc.ru

Проведено исследование влияния мутаций по гену *Trithorax-like (Trl) Drosophila melanogaster* на функционирование фолликулярных клеток во время развития яйцевой камеры. У *Trl*-мутантов в яйцевых камерах начиная с 9 стадии развития наблюдаются нарушения миграции фолликулярных клеток – бордюрных и центрипетальных. Выявлены также нарушения в формировании дорзальных выростов хориона, что свидетельствует о нарушении процесса миграции клеток, дающих начало этим структурам.

Введение

Ген *Trithorax-like (Trl) Drosophila melanogaster* кодирует многофункциональный белок GAGA, который участвует во многих клеточных процессах. Ранее было показано, что слабые гипоморфные мутации (*Trl^{en82}*, *Trl^{362(ex)}*), незначительно снижающие экспрессию данного гена в яичниках, приводят к снижению фертильности самок, тогда как мутации, вызывающие сильное уменьшение или нарушение экспрессии гена *Trl* (*Trl³⁶²*, *Trl^{13C}*), приводят к полной стерильности самок. Ранее нами было показано, что значительное уменьшение количества белка GAGA приводит к серьезным нарушениям в функционировании клеток яйцевых камер, имеющих происхождение из стволовых половых клеток. Если в норме яйцевая камера дрозофилы содержит 1 ооцит и 15 питающих клеток, то у мутантов *Trl* были обнаружены нарушения как в количестве ооцитов, так и в числе питающих клеток (Огиенко и др., 2006). Кроме того, в питающих клетках *Trl* мутантов были обнаружены нарушения в формировании актинового цитоскелета. В частности, у них было обнаружено нарушение в формировании цитоплазматических актиновых филаментов, которые удерживают большие полиплоидные ядра в центре питающих клеток, не позволяя им смещаться во время фазы быстрого транспорта

и физически забивать кольцевые каналы, блокируя транспорт питающих веществ в ооцит (Огиенко и др., 2006, 2008). В данной работе представлены результаты, свидетельствующие о влиянии белка GAGA на функционирование соматических клеток в ходе развития яйцевых камер дрозофилы.

В норме яйцевая камера дрозофилы, находящаяся на 6–7-й стадии развития, окружена со всех сторон фолликулярными клетками (ФК), число которых, по оценкам разных авторов, колеблется от 650 до 1000. Окружение цисты фолликулярными клетками происходит еще в гермарию на границе 2А и 2В районов, где располагаются две стволовые клетки-предшественницы фолликулярных клеток (Margolis, Spradling, 1995). Стадии развития яйцевых камер даны в соответствии с классификацией Р. Кинга (King, 1970). До 6-й стадии развития яйцевой камеры эпителиальные ФК достаточно однородны по размеру и форме, однако впоследствии они претерпевают значительные морфологические изменения в зависимости от их дальнейшей судьбы. Во время 7–8-й стадии большинство ФК начинают мигрировать назад, в сторону растущего ооцита, приобретая при этом цилиндрическую форму (Spradling, 1993; Horne-Badovinac, Bilder, 2005). В течение 9-й стадии развития яйцевой камеры 6–8 ФК (2 полярные и прилежащие к ним ФК) отсо-

единяются от клеток однослойного эпителия в передней части камеры и начинают мигрировать между питающими клетками по направлению к ооциту. Эти клетки получили название бордюрных клеток (Montell *et al.*, 1992). К началу 10-й стадии большинство эпителиальных ФК имеют цилиндрическую форму и покрывают ооцит, занимающий половину яйцевой камеры, тогда как только 50 ФК остаются на питающих клетках, они уплощаются и формируют тонкий однослойный эпителий. К началу 10-й стадии заканчивается миграция бордюрных клеток, в это время они достигают переднего края ооцита. В дальнейшем эти клетки участвуют в формировании микропиле, которое необходимо для прохождения спермы (Montell *et al.*, 1992; Montell, 2003). На 10В стадии клетки цилиндрического эпителия, расположенные на границе между ооцитом и питающими клетками (центрипетальные клетки), уплощаются и начинают мигрировать между питающими клетками и ооцитом. Миграция центрипетальных клеток заканчивается, когда они достигают бордюрных клеток, в результате передняя часть ооцита полностью покрывается фолликулярным эпителием (Horne-Badovinac, Bilder, 2005). Две группы ФК (каждая содержит примерно 150 клеток), расположенные на переднем конце ооцита, координированно мигрируют на стадии 10В, давая начало дорзальным выростам хориона (Spradling, 1993). На 13-й стадии клетки, формирующие дорзальные выросты хориона, прекращают свое движение, но при этом продолжают секрецию белков хориона, что приводит к утолщению выростов (Berg, 2005). Дорзальные выросты хориона удерживают эмбрион на поверхности корма, тем самым обеспечивая его дыхание (Spradling, 1993). К концу развития яйцевой камеры ФК подвергаются апоптозу (Chao, Nagoshi, 1999).

В данной работе приведены данные, свидетельствующие о том, что даже незначительное снижение экспрессии гена *Trl* в яичниках ведет к серьезным нарушениям в функционировании соматических клеток на последних стадиях развития яйцевых камер дрозофилы. У *Trl*-мутантов наблюдается нарушение в функционировании разных типов соматических клеток: центрипетальных, бордюрных и клеток, дающих начало дорзальным выростам хориона. Нарушение в

движении этих типов клеток вызывает серьезные нарушения в формировании яйцевых камер дрозофил и как следствие приводит к снижению фертильности *Trl*-мутантов.

Материалы и методы

Линии *D. melanogaster*, используемые в работе. Мутация *Trl³⁶²* получена в лаборатории эволюционной биологии клетки ЦЦИГ СО РАН (Огиенко и др., 2006); мутация *Trl^{en82}* получена в лаборатории молекулярной биологии (Институт фундаментальных исследований, г. Бомбей, Индия) (Огиенко и др., 2008); мутация *Trl^{362(ex)}* получена в лаборатории путем точной эксцизии *P*-элемента в линии, несущей мутацию *Trl³⁶²* (Огиенко, 2007), линия *Trl^{R85}* (Df(3L)TrlR85/TM3, Sb1 Ser у+) – нуль-аллель гена, любезно предоставлена Ф. Каршем (Женевский Университет, Швейцария) (Farkas *et al.*, 1994), Oregon R – дикий тип, из фонда лаборатории эволюционной биологии клетки.

Окрашивание с помощью DAPI. Окрашивание DAPI проводили в растворе 50 %-го глицерина, разведенного в 1×PBS и содержащего DAPI в концентрации 1 мкг/мл.

Детекция β-галактозидазы в яичниках дрозофилы. Яичники 2–3-дневных самок дрозофилы извлекали в растворе Эфрусси-Бидла (128 мМ NaCl, 3,2 мМ CaCl₂, 2,7 мМ KCl) и фиксировали 20 минут при комнатной температуре в растворе 0,75 %-го глутаральдегида (Fluka), приготовленном на 0,1 М Na-кокадилатном буфере. Двухкратную отмывку проводили в растворе 1×PBS [pH 7,4] (1,7 мМ KH₂PO₄, 5,2 мМ Na₂HPO₄, 150 мМ NaCl) и окрашивали в течение 2–16 часов в красящем растворе (10 мМ Na-фосфатный буфер (pH 7,2), 3,1 мМ K₄[Fe(CN)₆], 3,1 мМ K₃[Fe(CN)₆], 150 мМ NaCl, 1,0 мМ MgCl₂, 0,2 % X-Gal, 0,3 % Trithon X-100). Для остановки реакции окрашивания органы промыли водой и переносили в 30 %-й глицерин.

Окрашивание яичников дрозофилы с помощью фаллоидина. Для окрашивания яйцевых камер яичники 2–3-дневных самок изолировали в растворе PBS (1,7 мМ KH₂PO₄, 5,2 мМ NaH₂PO₄, 150 мМ NaCl). Фиксацию и окрашивание яйцевых камер фаллоидином

проводили по Гуилду с соавторами (Guild *et al.*, 1997). В работе использовали Alexa 488-конъюгированный фаллоидин (Molecular Probes, США).

Микроскопический анализ. Микроскопический анализ проводился в центре коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов ИЦиГ СО РАН на микроскопе Axioscope 2 plus (Zeiss).

Результаты и обсуждение

В настоящей работе проведен анализ функционирования фолликулярных клеток в яйцевых камерах дрозофил, несущих мутации по гену *Trithorax-like (Trl)* – *Trl^{β62}*, *Trl^{β62(ex)}* и *Trl^{en82}*. Эти гипоморфные мутации связаны с изменением 5'-области гена *Trl*, что отражается на характере экспрессии данного гена и как следствие на репродуктивных функциях мутантов (Огиенко и

др., 2006, 2008). Ранее нами было показано, что у *Trl*-мутантов наблюдаются нарушения в структуре и функционировании клеток, происходящих из стволовых половых клеток. Мы показали, что мутации по гену *Trl* вызывают также нарушения в функционировании соматических клеток в яйцевых камерах мутантов.

Во-первых, у *Trl*-мутантов обнаружены нарушения в миграции бордюрных клеток. В норме (рис. 1, б) к 10-й стадии бордюрные клетки достигают переднего края ооцита и в дальнейшем продолжают свое движение дорзально уже по его поверхности (Montell *et al.*, 1992; Montell, 2003). В большинстве яйцевых камер *Trl*-мутантов бордюрные клетки не успевают к 10-й стадии достичь ооцита, а задерживаются в передней части камеры, между питающими клетками (рис. 1, в–ж).

Во-вторых, у *Trl* мутантов нарушено движение центрипетальных клеток. В норме (рис. 2, а, г, ж)

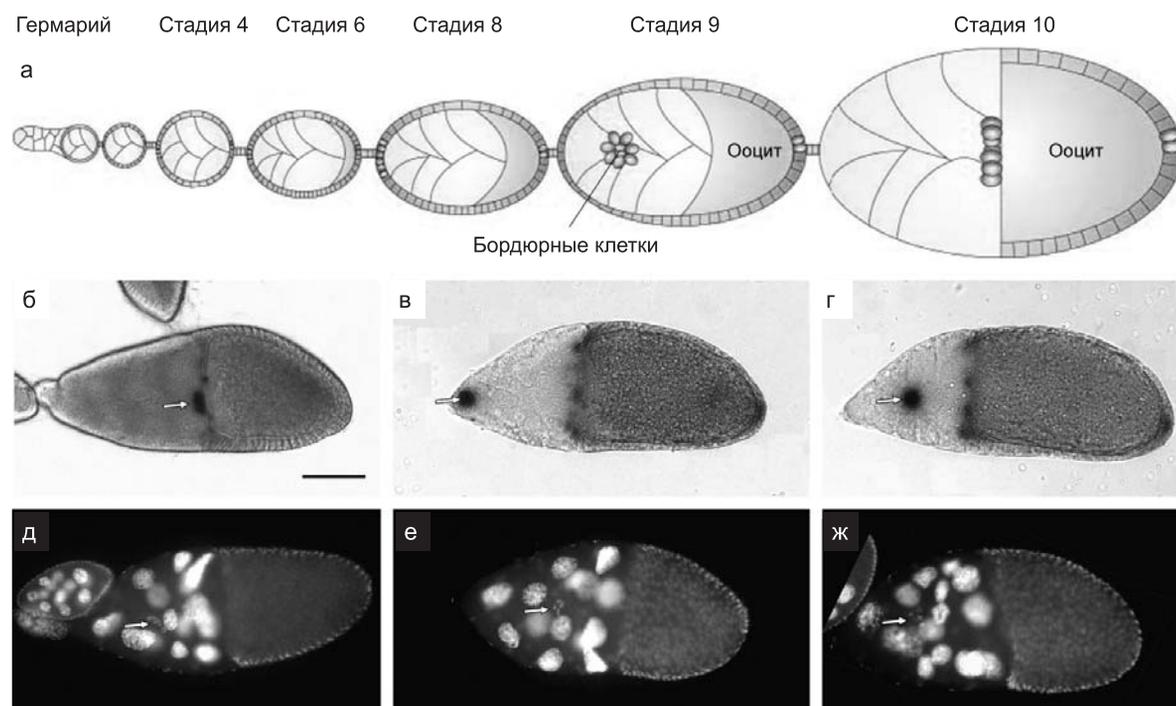


Рис. 1. Нарушение миграции бордюрных клеток у *Trl*-мутантов на поздних стадиях развития яйцевой камеры.

а – схематическое изображение овариолы. Показана миграция бордюрных клеток в норме (с модификациями, из: Montell, 2003); б – яйцевая камера 10-й стадии (норма). Бордюрные клетки лежат на поверхности ооцита (стрелка); в, г – яйцевые камеры *Trl^{β62(ex)}* мутантов на 11-й стадии развития; д, е – яйцевая камера *Trl^{β62}*-мутанта на 10-й стадии; ж – яйцевая камера *Trl^{en82}*-мутанта на 10-й стадии. Миграция бордюрных клеток нарушена, они не достигли поверхности ооцита и располагаются между питающими клетками (стрелки); б–г – яйцевые камеры, окрашенные с помощью X-Gal; д–ж – яйцевые камеры, окрашенные с помощью DAPI. Стрелками указаны бордюрные клетки. Масштаб 100 мкм.

на 10В стадии клетки цилиндрического эпителия, расположенные на границе между ооцитом и питающими клетками (центрипетальные клетки), уплощаются и начинают мигрировать внутрь яйцевой камеры, продвигаясь между питающими клетками и ооцитом. Миграция центрипетальных клеток заканчивается, когда они достигают бордюрных клеток, в результате передняя часть ооцита также полностью покрывается фолликулярным эпителием (Horne-Badovinac, Bilder, 2005). У всех анализируемых *Trl*-мутантов было обнаружено нарушение в движении центрипетальных клеток (рис. 2). Результатом этого является то, что фолликулярные клетки на последних стадиях развития яйцевой камеры располагаются зачастую только на заднем конце камеры, не покрывая передней поверхности ооцита (рис. 2, д, е, з, и), а ооцит

внедряется в область, занимаемую питающими клетками (рис. 2, б, д). В результате во многих яйцевых камерах мутантов наблюдаются ооциты неправильной формы (рис. 2, б, в, д, е).

В-третьих, у *Trl*-мутантов нарушено формирование дорзальных выростов хориона. У мутантов (рис. 3, б, в) они неправильной формы и значительно короче, чем в норме (рис. 3, а).

Следует отметить, что характерной особенностью *Trl*-мутантов является наличие яйцевых камер с нарушенным числом питающих клеток, расположенных последовательно друг за другом в овариоле, причем сумма питающих клеток в двух последовательно расположенных яйцевых камерах с нарушенным числом трофоцитов равна или кратна 15 (рис. 4). Нами было установлено, что ооциты во всех яйцевых камерах с нарушениями числа питающих клеток обладают

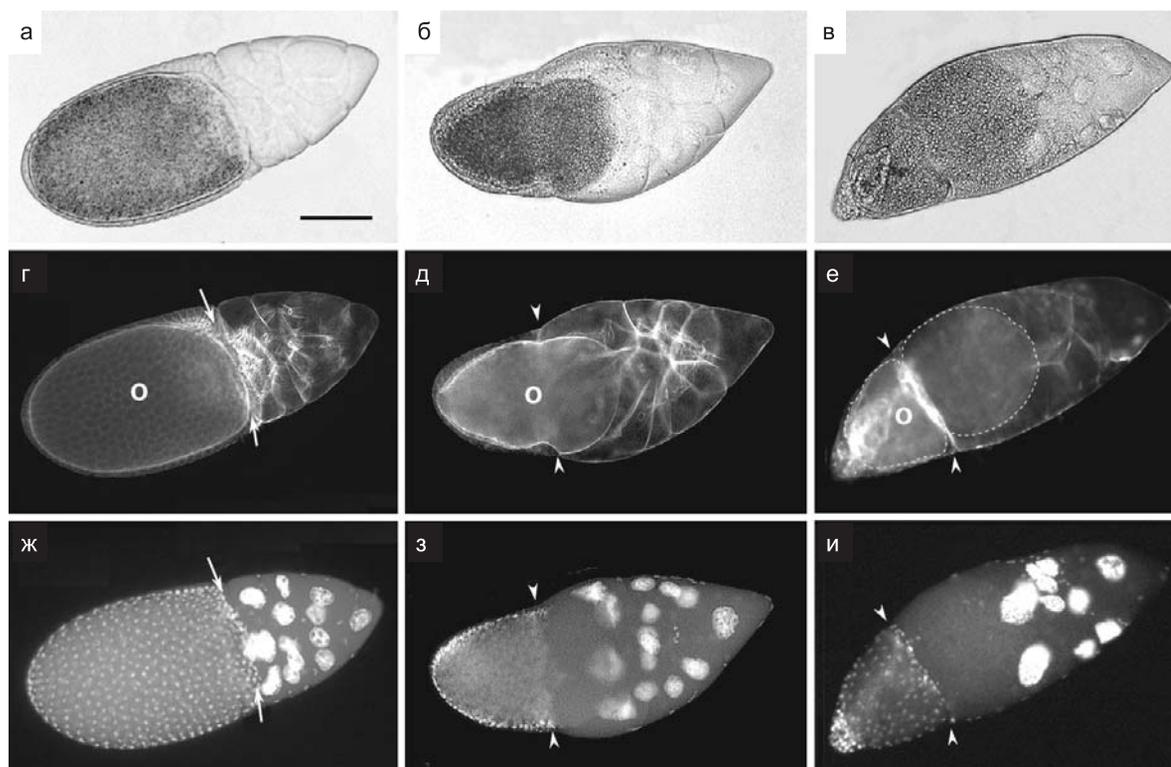


Рис. 2. Нарушение миграции фолликулярных клеток у мутантов *Trl^{en82}* и *Trl^{362(ex)}* на поздних стадиях развития яйцевой камеры.

а, г, ж – яйцевая камера дикого типа на стадии 10В; б, д, з – яйцевая камера мутанта *Trl^{en82/Trl^{R85}}*, в, е, и – яйцевая камера мутанта *Trl^{362(ex)/Trl^{R85}}*; г, д, е – яйцевые камеры, окрашенные Alexa-конъюгированным фаллоидином (О – ооцит); г – в норме центрипетальные клетки (указаны стрелками) глубоко проникают внутрь камеры между ооцитом и питающими клетками; д, е – у мутантов нарушена миграция центрипетальных клеток; е – ооцит (выделен пунктиром) внедряется в область питающих клеток; ж, з, и – яйцевые камеры, окрашенные DAPI; з, и – фолликулярные клетки не покрывают поверхности всего ооцита. Треугольниками указана граница, где кончается миграция фолликулярных клеток. Масштаб 100 мкм.

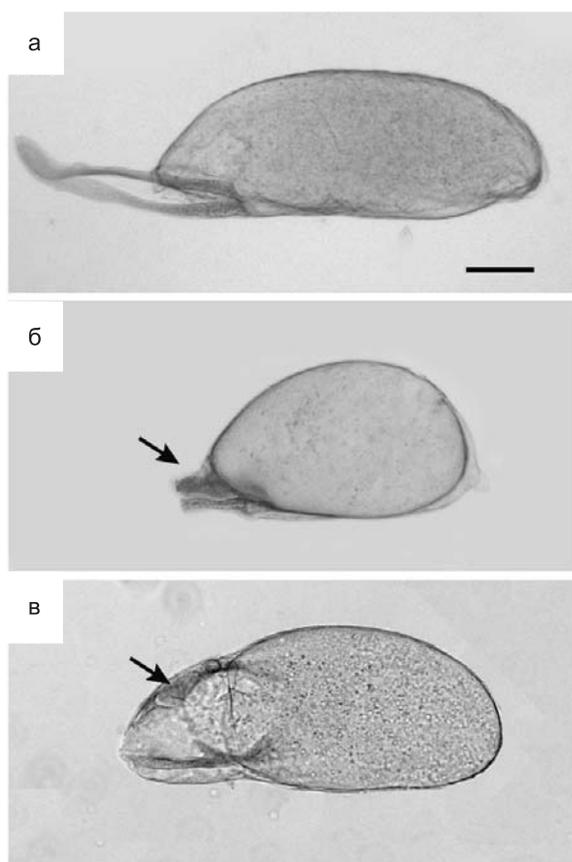


Рис. 3. Морфология яиц самок дикого типа и *Trl*-мутантов.

а – яйцо самки дикого типа; б – яйцо самки *Trl^{en82/Trl^{R85}}*; в – яйцо самки *Trl^{362(ex)/Trl^{R85}}*. Размер яйца у *Trl*-мутантов сильно уменьшен, укорочены дорзальные выросты хориона (указаны стрелкой). Масштаб 100 мкм.

четырьмя кольцевыми каналцами (Огиенко и др., 2006). Следовательно, стволовая половая клетка, дающая начало ооциту и трофоцитам, проходит, как и положено, четыре цикла деления. Таким образом, изменение в числе питающих клеток у *Trl*-мутантов может быть объяснено не изменением в числе делений, претерпеваемых стволовой половой клеткой, а, скорее, нарушением процесса обволакивания цисты фолликулярными клетками на ранних стадиях оогенеза, т. е. в гермарию. Таким образом, у *Trl*-мутантов нарушено функционирование соматических клеток не только в яйцевых камерах, находящихся на поздних стадиях развития, но, по-видимому, и в камерах на ранних стадиях оогенеза.

Мы полагаем, что наиболее вероятной причиной вышеперечисленных дефектов в функ-

ционировании соматических клеток яйцевых камер у *Trl*-мутантов являются снижение в них экспрессии гена *Trl* и как следствие этого уменьшение количества белка GAGA. Снижение количества белка GAGA в соматических клетках яйцевых камер *Trl*-мутантов может вызывать нарушение экспрессии его генов-мишеней, продукты которых необходимы для обеспечения нормальной миграции разных типов фолликулярных клеток. Известно, что миграция разных типов клеток у разных организмов в значительной степени зависит от структуры актинового цитоскелета, в частности от формирования актиновых филаментов, требующихся для миграции этих клеток (Mogilner, Oster, 1996; Machesky, Way, 1998; Ghosh *et al.*, 2004). Поэтому мы полагаем, что наиболее вероятной причиной нарушения миграции соматических клеток у *Trl* мутантов может быть нарушение экспрессии генов, продукты которых имеют значение для формирования актинового цитоскелета в мигрирующих клетках яйцевых камер. Поскольку ранее было показано, что в питающих клетках яичников мутантов нарушено формирование актинового цитоскелета (Огиенко и др., 2006), нельзя исключить, что и миграция соматических клеток у *Trl*-мутантов нарушается вследствие этой же причины.

В результате изменения уровня экспрессии гена *Trl* в соматических клетках у мутантов может нарушаться экспрессия и других генов-мишеней белка GAGA, необходимых для обеспечения миграции фолликулярных клеток. Показано связывание белка GAGA с последовательностями ряда генов в культуре клеток (van Steensel *et al.*, 2003). Выявлены гены, которые активно экспрессируются в популяциях мигрирующих соматических клеток (бордюрные и центрипетальные) и, возможно, контролируют процесс их миграции (Wang *et al.*, 2006). Сопоставление данных, представленных в этих двух работах, позволило выделить пять генов, которые активно экспрессируются в мигрирующих соматических клетках яйцевых камер дрозофилы, и экспрессия которых, возможно, зависит от белка GAGA. Это гены: *Gliotactin (Gli)*, *Ras oncogene at 85D (Ras85D)*, *crinkled (ck)*, *midline fasciclin (mfas)* и *domeless (dome)*. Нельзя исключить, что именно нарушение в

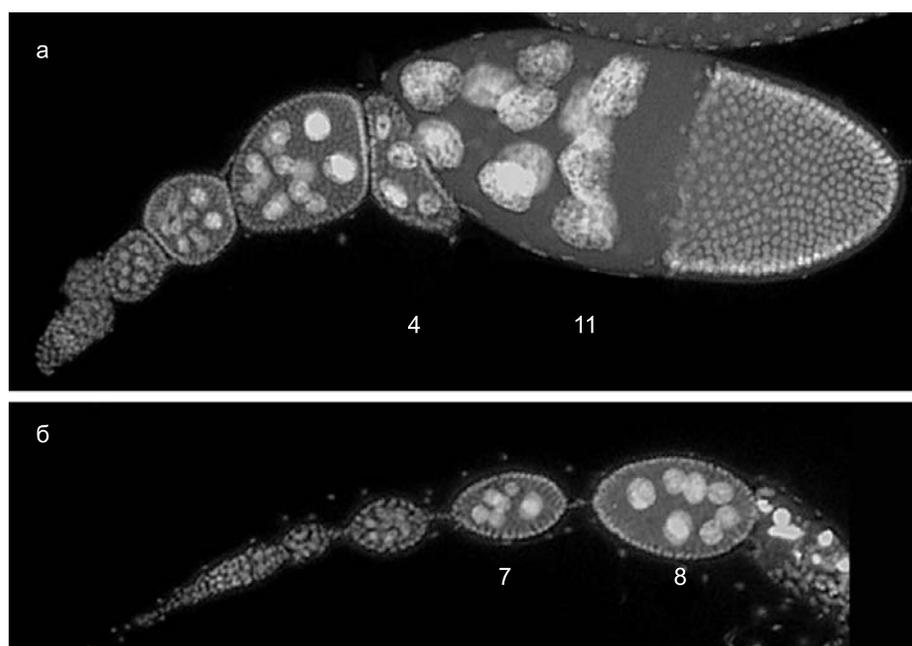


Рис. 4. Морфология яичников мутантов *Trl³⁶²* и *Trl^{362(ex)}*, выявленная при окрашивании с помощью DAPI.

а – в овариоле видны две последовательно расположенные камеры, в которых число питающих клеток составляет 4 и 11; б – видны две камеры с числом питающих клеток 7 и 8.

экспрессии этих генов у *Trl*-мутантов и является причиной выявленных миграционных дефектов соматических клеток.

Нельзя также исключить, что причиной нарушения в функционировании соматических клеток у *Trl*-мутантов может быть нарушение взаимодействия половых и соматических клеток. Так, анализ мутантов по гену *toucan* показал, что, несмотря на то что экспрессия гена *toucan* детектируется только в половых клетках, нарушения у мутантов выявляются в функционировании соматических клеток. Предполагается, что для функционирования соматических клеток необходимы сигналы, поступающие из половых клеток (Grammont *et al.*, 1997). Поскольку для мутантов *Trl³⁶²* было зафиксировано снижение белка GAGA в половых клетках (Огиенко и др., 2006), то нельзя исключить, что у *Trl*-мутантов снижение экспрессии гена в половых клетках может вызывать нарушение передачи определенных сигналов, необходимых для нормального функционирования соматических клеток. Однако мы полагаем, что эта причина является наименее вероятной, поскольку даже у *Trl^{362(ex)}*-мутантов выявляются очевидные нарушения в функционировании соматических клеток,

хотя для них не было показано снижение белка GAGA в половых клетках (Огиенко, 2007).

Для выявления причин нарушения миграции соматических клеток у *Trl*-мутантов необходимо проведение дополнительных экспериментов как на генетическом уровне, так и на уровне анализа экспрессии этих генов в разных типах клеток яйцевых камер дрозофил. Это требует разделения соматических и половых клеток с последующим анализом экспрессии гена только в соматических клетках.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. Работа поддержана грантом РФФИ 06-04-49000.

Литература

- Огиенко А.А. Молекулярно-генетическая характеристика мутаций гена *Trithorax-like* и их влияние на оогенез *Drosophila melanogaster*: дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2007.
- Огиенко А.А., Карагодин Д.А., Павлова Н.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика гипоморфной мутации гена *Trithorax-like* – *Trl^{en82}*

- и анализ ее влияния на оогенез *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 2008. Т. 39. № 2. С. 134–142.
- Огиенко А.А., Карагодин Д.А., Федорова С.А. и др. Анализ новой гипоморфной мутации гена *Trithorax-like*, влияющей на оогенез *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 2006. Т. 37. № 3. С. 157–166.
- Berg C.A. The *Drosophila* shell game: patterning genes and morphological change // Trends Genet. 2005. V. 21. № 6. P. 346–355.
- Chao S., Nagoshi R.N. Induction of apoptosis in the germline and follicle layer of *Drosophila* egg chambers // Mech. Dev. 1999. V. 88. № 2. P. 159–172.
- Farkas G., Gausz J., Galloni M. *et al.* The *Trithorax-like* gene encodes the *Drosophila* GAGA factor // Nature. 1994. V. 371. P. 806–808.
- Ghosh M., Song X., Mouneimne G. *et al.* Cofilin promotes actin polymerization and defines the direction of cell motility // Science. 2004. V. 304. P. 743–746.
- Grammont M., Dastugue B., Couderc J.L. The *Drosophila toucan (toc)* gene is required in germline cells for the somatic cell patterning during oogenesis // Development. 1997. V. 124. P. 4917–4926.
- Horne-Badovinac S., Bilder D. Mass transit: epithelial morphogenesis in the *Drosophila* egg chamber // Dev. Dyn. 2005. V. 232. № 3. P. 559–574.
- King R.C. Ovarian Development in *Drosophila melanogaster*. N.Y.: Academic Press, 1970.
- Machesky L.M., Way M. Actin branches out // Nature. 1998. V. 394. P. 125–126.
- Margolis J., Spradling A. Identification and behavior of epithelial stem cells in the *Drosophila* ovary // Development. 1995. V. 121. № 11. P. 3797–3807.
- Mogilner A., Oster G. Cell motility driven by actin polymerization // Biophysical J. 1996. V. 71. P. 3030–3045.
- Montell D.J. Border-cell migration: the race is on // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003. V. 4. № 1. P. 13–24.
- Montell D.J., Rorth P., Spradling A.C. *Slow border cells*, a locus required for a developmentally regulated cell migration during oogenesis, encodes *Drosophila* C/EBP // Cell. 1992. V. 71. № 1. P. 51–62.
- Spradling A.C. Developmental genetics of oogenesis // The Development of *Drosophila melanogaster*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993. P. 1–70.
- van Steensel B., Delrow J., Bussemaker H.J. Genomewide analysis of *Drosophila* GAGA factor target genes reveals context-dependent DNA binding // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. P. 2580–2585.
- Wang X., Bo J., Bridges T. *et al.* Analysis of cell migration using whole-genome expression profiling of migratory cells in the *Drosophila* ovary // Developmental Cell. 2006. V. 10. P. 483–495.

DISTURBANCE OF SOMATIC CELLS FUNCTIONING IN THE EGG CHAMBER OF *TRITHORAX-LIKE* MUTANTS OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*

A.A. Ogienko, O.V. Laukhina, G.V. Vasiliev, E.M. Baricheva

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia; e-mail: barich@bionet.nsc.ru

Summary

We have investigated the role of *Drosophila melanogaster* *Trithorax-like* (*Trl*) gene in follicular cells functioning during the egg chamber development. Starting at stage 9 follicular cells migration in *Trl* mutant egg chambers is disrupted. We detected disturbance in movement of border and centripetal cells. In addition, we found that dorsal appendages formation is also disrupted in egg chambers of *Trl* mutants. That led us to conclusion that migration of cells giving rise to these structures is altered.

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СУПРЕССОРА ОПУХОЛЕЙ MERLIN С ПОМОЩЬЮ ТРАНСГЕННЫХ КОНСТРУКЦИЙ В СПЕРМАТОГЕНЕЗЕ *DROSOPHILA*

О.С. Юдина, Ю.А. Галимова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: yudina@bionet.nsc.ru

Впервые на модели сперматогенеза *Drosophila* были изучены функциональные домены белка Merlin и показаны различия в функционировании белка в соматической и генеративной тканях.

Введение

Способность к регуляции пролиферации – важнейшее свойство многоклеточных организмов, необходимое им для того, чтобы контролировать свой размер и форму, поэтому нарушения в контроле деления клетки могут иметь тяжелые последствия. Ошибочная активация пролиферации часто заканчивается формированием опухоли и развитием рака. Многие гены, как непосредственно контролируемые пролиферацию, так и косвенно вовлеченные в контроль клеточного цикла, были идентифицированы в качестве онкогенов и опухолю-супрессоров.

Среди известных опухолю-супрессоров интересен открытый в 1993 г. ген *Neurofibromatosis 2 (NF2)*, кодирующий белок Merlin, принадлежащий к суперсемейству p4.1, – большой группе цитоплазматических белков, связанных с мембраной. Наибольшую степень сходства он имеет с белками подсемейства ERM (ezrin-radixin-moesin). Отсюда название Merlin – Moesin-ezrin-radixin-like. Мутация именно этого гена вызывает заболевание под названием «нейрофиброматоз второго типа», характеризующееся формированием билатеральной акустической шванномы, поражающей восьмью парами черепно-мозговых нервов, а также других опухолей, ассоциированных с центральной нервной системой (Martuza, Eldridge, 1988; Rouleau *et al.*, 1993; Trofatter *et al.*, 1993).

В структуре белка Merlin можно выделить три части: N-концевой FERM (Four-point one,

ezrin, radixin, moezin) домен, протяженный участок coiled-coil и короткий C-концевой домен (Kang *et al.*, 2002; Shimizu *et al.*, 2002).

N-концевой район на 60 % гомологичен между Merlin и ERM белками, но в пределах FERM-домена Merlin существует участок, состоящий из 7 аминокислот (¹⁷⁰YQMTREM¹⁷⁷), которые идентичны у человеческого и дрозофилиного гомологов Merlin, но отличаются от таковых у ERM-белков. Этот район был назван «Blue Box» (BB). Он имеет важное значение в правильном функционировании белка. Merlin, как и другие белки семейства ERM, может существовать в двух формах: закрытой и открытой. Возможно, что район «Blue Box» играет ключевую роль в конформационных преобразованиях белка, в образовании закрытой конформации белка Merlin путем взаимодействия FERM-домена и C-концевого домена (LaJeunesse *et al.*, 1998). Переключение между конформациями осуществляется путем фосфорилирования киназой PAK (p21-activated kinase) остатка Ser518, а не треонина, как у ERM (Kissil *et al.*, 2002).

Для изучения клеточных функций белка Merlin удобно использовать его гомологи у мыши и у *Drosophila melanogaster*. В обеих системах особи, гомозиготные по мутации, нежизнеспособны, это свидетельствует о жизненно важных функциях Мерлина (Fehon *et al.*, 1997; McClatchey *et al.*, 1997). Эксперименты с использованием мутаций с потерей функций Мерлина и FLP-FRT-системы для получения соматических мозаичных клонов мутантных эпителиальных клеток показали, что, как и у

млекопитающих, Мерлин-дефицитные клетки *Drosophila melanogaster* характеризуются гиперплазией. Таким образом, Мерлин выполняет функцию тумор-супрессора и у *Drosophila melanogaster* (LaJeunesse *et al.*, 1998).

К настоящему времени описаны 4 мутации гена *Merlin* у дрозофилы. Ни один из аллелей не вызывает эмбриональной гибели, три из этих мутаций – *Mer¹*, *Mer²* и *Mer⁴* – вызывают гибель на стадии личинки и куколки. Единственный жизнеспособный аллель – *Mer³*. Мухи, гомозиготные по *Mer³*, доживают до взрослого состояния, но стерильны (Fehon *et al.*, 1997). Было показано, что мутации в гене *Merlin* приводят к дефектам сперматогенеза: мутация *Mer³* влияет на процессы компактизации ядер и поляризации цисты, что приводит к серьезным нарушениям на стадии индивидуализации спермиев и вызывает мужскую стерильность (Dorogova *et al.*, 2008).

Материалы и методы

В работе была использована линия из фонда дрозофил Блумингтон: (9104) *y1 w Mer⁴ P{ry(+t7.2)= neoFRT}19A/FM7i, P {w(+mC)= ActiGFP}JMR3*, в которую нами был введен новый балансер *M-5, B sc w^a (4937) w^[1118]; P{w^{[+mC]}=Gal4::VP16-nos.UTR}MVD}*. Также в работе были использованы следующие линии: *w; P{da-Gal4}* – драйвер (описан в работе (Ito *et al.*, 1997)), *MS 1096-Gal4* (описан в работе (Capdevila, Guerrero, 1994)), балансер *In(1)Binsn, B sn y⁺ w⁺*, балансер *M-5, B sc w^a*, источник эндогенной транспозазы *y w; Ki Delta 2-3*.

Линии, содержащие кДНК мутантных аллелей гена *Merlin*, были получены от Р. Фехона (США) и соответствуют полученным в работе (LaJeunesse *et al.*, 1998).

С помощью праймеров 5'- TGAATACAAGA AGAGAACCTGAATAGGGAATTG-3' и 5'- CA GAAGTAAGGTTTCCTTCACAAAGATCCTC-3' был получен ПЦР-продукт, включающий участок Мус-эпитопа, сшитый с мутантной копией гена *Merlin*. рUASP-вектор и ПЦР-продукт были гидролизованы эндонуклеазами *SacII* и *XbaI* и лигированы. ДНК клонов, несущих вставку *Merlin*, была секвенирована для подтверждения наличия точечной мутации. Трансформация зародышевой линии дрозофилы была выполнена

по методу, описанному в работе (Шилова, Омелянчук, 2007). Для каждой конструкции были получены несколько событий встройки.

Результаты

Для изучения функциональных доменов *Merlin* были созданы различные усеченные копии кДНК гена *Merlin* (LaJeunesse *et al.*, 1998). Выяснить, имеют ли мутантные копии белка доминантно-негативный эффект в клетках зародышевого пути *Drosophila melanogaster*, и если имеют, то какой, позволяет метод эктопической экспрессии. Для эктопической экспрессии генов дрозофилы широко используется система GAL4-UAS (Brand, Perrimon, 1993).

Вектор рUAST, использованный для эктопической экспрессии усеченных копий гена *Merlin* (LaJeunesse *et al.*, 1998), обеспечивает эктопическую экспрессию в соматической ткани, но не в зародышевой линии клеток. Поэтому выяснить, каким образом белок *Merlin* влияет на сперматогенез, используя конструкции в составе вектора рUAST, невозможно.

Чтобы преодолеть эту проблему, был создан модифицированный вектор, который позволяет получить высокий уровень экспрессии белков в генеративной ткани и изучить их влияние на оогенез, ранний эмбриогенез и сперматогенез (Rorth, 1998).

Используя кДНК мутантных аллелей *Merlin* (LaJeunesse *et al.*, 1998) и вектор рUASp, мы изучили влияние *Merlin* на сперматогенез *Drosophila melanogaster*.

Получение трансгенных линий мух

На основании данных, описанных в работе (LaJeunesse *et al.*, 1998), были выбраны несколько наиболее интересных мутантных и усеченных копий белка для анализа их функциональной значимости в сперматогенезе *Drosophila melanogaster*:

musMer⁺ – полноразмерная копия нормального белка *Merlin*;

musMer¹⁻¹⁶⁹ – N-концевой участок белка, содержащий аминокислотные остатки с 1 по 169;

musMer¹⁻³⁷⁹ – N-концевой участок белка, содержащий аминокислотные остатки с 1 по 379;

*mycMer*³⁴⁵⁻⁶³⁵ – С-концевой участок белка, содержащий аминокислотные остатки с 345 по 635;

*mycMer*³ – белок, в котором метионин в положении 177 заменен на изолейцин;

mycMer^{ΔBB} – белок, в котором отсутствует Blue Box.

Все эти усеченные и мутантные формы белка Merlin были клонированы в вектор pUASp. Для каждой конструкции было получено несколько независимых трансгенных линий мух, которые были проанализированы на способность экспрессировать усеченные формы белка.

Анализ эктопической экспрессии мутантных вариантов белка Merlin в соматической ткани

Специфичность и уровень экспрессии полученных конструкций были проверены при помощи драйвера 1096-Gal4, обеспечивающего высокий уровень экспрессии в дорзальной области почки крылового имагинального диска (Cardevila, Guertgen, 1994) с более слабой экспрессией в вентральной области (Lunde *et al.*, 1998). Имагинальные крыловые диски мух с комбинациями драйвер 1096-Gal4 и вектор UASp-*mycMer**, а также 1096-GAL4 и UASp-*mycMer** (* различные транскрипированные копии гена Merlin) были окрашены антителами на *myc*-эпитоп, пришитый к N-концу мутантных белков *mycMer*⁺, *mycMer*¹⁻¹⁶⁹, *mycMer*¹⁻³⁷⁹, *mycMer*³⁴⁵⁻⁶³⁵, *mycMer*³, *mycMer*^{ΔBB}. В случае использования вектора pUASp совместно с драйвером 1096-Gal4 специфический паттерн экспрессии в крыловом имагинальном диске значительно больше, чем при использовании конструкций в составе вектора pUASp с тем же драйвером.

Восстановление сперматогенеза у мутантов *Mer*⁴ с помощью эндогенной экспрессии усеченных копий гена Merlin

Были проведены эксперименты по спасению летальной мутации *Mer*⁴ полученными нами конструкциями. В случае этой мутации образуется короткий нефункциональный белок длиной всего 170 аминокислот. Гибель мух, содержащих только этот мутантный аллель,

происходит на стадии личинки и куколки. Для спасения летального фенотипа мутации *Mer*⁴ были использованы полученные нами конструкции, активируемые драйвером *da-Gal4*, обеспечивающим повсеместную экспрессию.

Благодаря повсеместной экспрессии полного размера белка Merlin происходило полное восстановление жизнеспособности и всех процессов сперматогенеза мух и, как следствие, восстановление фертильности.

Аналогичный эксперимент был проведен с трансгенной конструкцией UASp-*mycMer*³. В этом случае также происходило спасение летального фенотипа, образовывался класс самцов, выживших за счет экспрессии *Mer*³. У этих самцов в сперматогенезе были обнаружены нарушения, характерные для оригинального аллеля *Mer*³, восстановление фертильности не происходило.

В случае эктопической экспрессии UASp-*mycMer*¹⁻³⁷⁹ на фоне *Mer*⁴ жизнеспособность летальных мутантов *Mer*⁴ полностью восстанавливалась, но в сперматогенезе восстановление не происходило, наблюдалась картина, характерная для мутантов *Mer*⁴, фертильность не восстанавливалась.

При эктопической экспрессии pUASp-*mycMer*¹⁻¹⁶⁹, pUASp-*mycMer*^{ΔBB}, pUASp-*mycMer*³⁴⁵⁻⁶³⁵ на фоне мутации *Mer*⁴ спасение летального фенотипа мутации *Mer*⁴ не происходит.

Надо заметить, что в экспериментах по спасению фенотипа летальной мутации *Mer*⁴ конструкцией pUASp-*mycMer*^{ΔBB} происходит незначительное восстановление в соматической ткани и в сперматогенезе (из куколок вылетело незначительное количество ослабленных самцов, которые погибли в первые часы жизни). Картина в сперматогенезе сходна с картиной сперматогенеза у мутантов *Mer*³.

Таким образом, наши результаты по восстановлению фенотипа мутации *Mer*⁴ полностью согласуются с результатами, полученными ранее на соматической ткани (LaJeunesse *et al.*, 1998), и мы можем дополнительно убедиться в том, что полученные нами конструкты обеспечивают необходимый уровень экспрессии исследуемых форм белка Merlin в ответ на активацию требуемым драйвером.

Мы выявили влияние отдельных доменов белка Merlin на сперматогенез *Drosophila*

melanogaster. Полное восстановление сперматогенеза и фертильности обеспечивает только полноразмерный белок Merlin. Ни одна из усеченных или мутантных форм Merlin не обеспечивала полного восстановления сперматогенеза. Таким образом, можно заключить, что как N-, так и C-концевые домены важны в этом процессе, а также важен район «Blue Box», который контролирует внутримолекулярные конформационные переходы белка Merlin.

Таблица 1

Восстановление жизнеспособности и сперматогенеза у мутантов *Mer^A* с помощью экспрессии различных усеченных форм белка

Усеченные варианты белка Merlin	Способность спасти летальный фенотип у мутантов <i>Mer^A</i>	Способность восстанавливать сперматогенез у мутантов <i>Mer^A</i>
mysMer ⁺	+	+
mysMer ³	+	—**
mysMer ^{ΔBB}	+/-*	—**
mysMer ¹⁻³⁷⁹	+	—**
mysMer ³⁴⁵⁻⁶³⁵	—	—
mysMer ¹⁻¹⁶⁹	—	—

* Было обнаружено незначительное количество мух, доживающих до имаго, но с сильно ослабленной жизнеспособностью. ** Уровень нарушений в сперматогенезе у мутантов *Mer^A* снижен до уровня *Mer³*.

Обсуждение

В работах (LaJeunesse *et al.*, 1998) было показано восстановление жизнеспособности летальной мутации *Mer^A* с помощью эктопической экспрессии различных усеченных копий белка Merlin, последовательности которых клонированы в вектор pUAST. С помощью экспериментов по спасению летальных мутаций *Mer¹*, *Mer²* и *Mer^A* был определен район белка Merlin, несущий ключевые жизненно важные функции (LaJeunesse *et al.*, 1998) – это участок, состоящий из первых 350 аминокислот. В этих экспериментах UAS-конструкты, несущие различные усеченные копии белка, экспрессировались под контролем повсеместного драйвера

T80-Gal4 на фоне летальных мутаций. Полное восстановление нормального фенотипа в соматической ткани обеспечивали белки mysMer¹⁻⁶⁰⁰ и mysMer⁺, частичное спасение – mysMer¹⁻³⁷⁵ и mysMer¹⁻³⁵⁰. Более короткие белки, а также mysMer^{ΔBB} и mysMer^{BBA}, не обеспечивали восстановления фенотипа. Частичное спасение также наблюдалось в случае mysMer³, а у выживших мух были все нарушения фенотипа, характерные для оригинального аллеля *Mer³*.

Полученные нами результаты и результаты, полученные ранее в лаборатории Фехона, можно интерпретировать, исходя из данных структурного анализа белка (Li *et al.*, 2007). Кристалло-структурный анализ проводили для белка Moesin *Spodoptera frugiperda* (SfMoesin). Сравнение последовательностей белков семейства ERM Merlin и Moesin показало высокий уровень гомологии функциональных доменов этих белков (Hughes, Fehon, 2006; Li *et al.*, 2007). Внутримолекулярные взаимодействия в белке Moesin аналогичны взаимодействиям в Merlin. Ввиду высокой гомологии этих белков можно проводить аналогию структуры белка Merlin *Drosophila melanogaster* со структурой Moesin *Spodoptera frugiperda* с учетом смещения аминокислотной последовательности.

В закрытой конформации альфа-спиральный район закрывает часть FERM-домена, таким образом, могут образовываться новые сайты и перекрываться имеющиеся на FERM-домене. В белке Merlin в N-концевом участке есть актин-связывающий сайт, который расположен между 1 и 27 аминокислотными остатками (Golovnina *et al.*, 2005). Район альфа-спирали, альфа-В (участок с 320-й по 369-ю аминокислоту), связан водородными связями именно с этим участком, который благодаря такому связыванию образует петлевую структуру, выступающую над молекулой белка (Li *et al.*, 2007). Возможно, что если альфа-В спираль отсутствует или не связана с N-концевым участком, то эта петлевая структура не образуется и не формируется сайт связывания с актином. Этим можно объяснить тот факт, что mysMer¹⁻³³⁰ не спасает жизнеспособность мух, мутантных по гену *Merlin*, а mysMer¹⁻³⁷⁹ спасает.

Таким образом, для соматической ткани необходима закрытая форма белка Merlin, и именно в этой форме белок взаимодействует с актином.

Так как *musMer*¹⁻³⁷⁹ не спасает процесс сперматогенеза у мутантов по гену *Merlin*, можно предположить, что для этого процесса необходима такая форма белка Merlin, которая имеет С-концевой участок, или же нужна открытая форма белка. Мы также предполагаем, что на разных стадиях сперматогенеза функционируют разные формы белка. Нарушения сперматогенеза при восстановлении летальной мутации *Mer*⁴ с помощью экспрессии N-концевого участка белка сходны с нарушениями у мутантов *Mer*³.

В случае мутации *Mer*³ нарушений в сперматогенезе дрозофилы меньше, чем у мутантов *Mer*⁴, и основные нарушения происходят на более поздних стадиях, начиная со стадии элонгации сперматид. Точечная мутация *Mer*³ приводит к нарушениям участка «Blue Vox», который важен для различных процессов в организме, но, скорее всего, не приводит к нарушениям конформации закрытой формы белка, в то время как при делеции всего района «Blue Vox» белок утрачивает способность к конформационным переходам и способность образовывать закрытую форму белка. Белок *musMer*^{ABB} не восстанавливает жизнеспособность летальной мутации *Mer*⁴ и сперматогенез у этих мутантов. Вероятно, для правильного протекания ранних этапов сперматогенеза дрозофилы необходима закрытая форма белка, а на более поздних стадиях важные функции для этого процесса выполняет открытая форма. Исходя из вышесказанного, можно считать, что следующие усеченные и мутантные формы белка Merlin соответствуют различным конформационным формам белка: *musMer*¹⁻³³⁰ – аналог константно открытой конформации белка; *musMer*¹⁻³⁷⁹ – аналог константно закрытой конформации белка; *musMer*³ – аналог закрытой конформации белка; *musMer*^{ABB} – аналог константно открытой конформации белка.

Так как мы предполагаем, что белок Merlin с удаленным районом «Blue Vox» всегда находится в открытой форме, то восстановление летального фенотипа мутации *Mer*⁴ этой формой приводит к тому, что закрытая форма, необходимая для протекания ранних стадий сперматогенеза, у них отсутствует, соответственно ранние процессы проходят с нарушениями, что влечет за собой нарушения и на более поздних стадиях.

Возможно, белок *musMer*¹⁻³⁷⁹ аналогичен константно закрытой конформации из-за отсутствия у этой формы С-концевого домена. Так как эта конструкция не обеспечивает восстановление процессов сперматогенеза, то можно заключить, что С-концевой участок белка Merlin играет важную роль в сперматогенезе *Drosophila melanogaster*. Фосфорилирование серина в положении 518, расположенного на С-концевом участке белка *merlin* человека, приводит к внутримолекулярным конформационным переходам (Kissil *et al.*, 2002). Этому положению в белке человека соответствует треонин в положении 559 в белке Merlin дрозофилы (Golovnina *et al.*, 2005).

Восстановление жизнеспособности мутантов *Mer*⁴ конструкцией *musMer*¹⁻³⁷⁹ при использовании драйвера с повсеместной экспрессией и абсолютное невосстановление сперматогенеза этой же конструкцией свидетельствуют о том, что в соматической и генеративной тканях белок Merlin функционирует по-разному. Вероятнее всего, эта разница связана с тем, что белок Merlin принимает участие в различных взаимодействиях с белковыми комплексами в разных типах клеток. Мы предполагаем, что это связано с тем, что С-концевой участок белка Мерлин играет важную роль в сперматогенезе *Drosophila melanogaster*, и отсутствие этого участка, а соответственно и сайта фосфорилирования, делает невозможными эти переходы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Н.В. Дороговой и Л.В. Омелянчуку за консультации и руководство работой. Работа выполнялась в рамках проекта РФФИ 08-04-00265-а.

Литература

- Шилова И.Э., Омелянчук Л.В. Метод трансформации клеток зародышевого пути дрозофилы высококонцентрированной экзогенной ДНК // Генетика. 2007. Т. 43. № 1. С. 96–99.
- Brand A.H., Perrimon N. Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes // *Development*. 1993. V. 118. P. 401–415.
- Capdevila J., Guerrero I. Targeted expression of the signaling molecule decapentaplegic induces pattern

- duplications and growth alterations in *Drosophila* wings // The EMBO J. 1994. V. 13. P. 4459–4468.
- Dorogova N.V., Akhmametyeva E.M., Kopyl S.A. *et al.* The role of *Drosophila* Merlin in spermatogenesis // BMC Cell Biol. 2008. V. 10. № 9(1). P. 1.
- Fehon R.G., Oren T., LaJeunesse D.R. *et al.* Isolation of mutations in the *Drosophila* homologues of the human *Neurofibromatosis 2* and yeast *CDC42* genes using a simple and efficient reverse-genetic method // Genetics. 1997. V. 146. P. 245–252.
- Golovkina K., Blinov A., Akhmametyeva E.M. *et al.* Evolution and origin of merlin, the product of the *Neurofibromatosis type 2* (NF2) tumor-suppressor gene // BMC Evol. Biol. 2005. V. 5. P. 69.
- Hughes S.C., Fehon R.G. Phosphorylation and activity of the tumor suppressor Merlin and the ERM protein Moesin are coordinately regulated by the Slik kinase // J. Cell Biol. 2006. V. 175. № 2. P. 305–313.
- Ito K., Awano W., Yamamoto D. Cell lineage analysis of adult fly brains using the FLIPPASE/FRT and GAL4/UAS systems // J. Neurogenet. 1997. V. 11. P. 164–165.
- Kang B.S., Cooper D.R., Devedjiev Y. *et al.* The structure of the FERM domain of merlin, the neurofibromatosis type 2 gene product // Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 2002. V. 58. P. 381–391.
- Kissil J.L., Johnson K.C., Eckman M.S., Jacks T. Merlin phosphorylation by p21-activated kinase 2 and effects of phosphorylation on merlin localization // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 10394–10399.
- LaJeunesse D.R., McCartney B.M., Fehon R.G. Structural analysis of *Drosophila* merlin reveals functional domains important for growth control and subcellular localization // J. Cell Biol. 1998. V. 141. P. 1589–1599.
- Li Q., Nance M.R., Kulikauskas R. *et al.* Self-masking in an intact ERM-merlin protein: An active role for the central α -helical domain // J. Mol. Biol. 2007. V. 365. P. 1446–1459.
- Lunde K., Biehs B., Nauber U., Bier E. The *knirps* and *knirpsrelated* genes organize development of the second wing vein in *Drosophila* // Development. 1998. V. 125. P. 4145–4154.
- Martuza R.L., Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis) // N. Eng. J. Med. 1988. V. 318. P. 684–688.
- McClatchey A.I., Saotome I., Ramesh V. *et al.* The *Nf2* tumor suppressor gene product is essential for extraembryonic development immediately prior to gastrulation // Genes Dev. 1997. V. 11. P. 1253–1265.
- Rørth P. Gal4 in the *Drosophila* female germline // Mechanisms of Development. 1998. V. 78. P. 113–118.
- Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M., Sanson M. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2 // Nature. 1993. V. 363. P. 515–521.
- Shimizu T., Seto A., Maita N., Hamada K. Structural basis for Neurofibromatosis type 2. Crystal structure of the merlin FERM domain // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 10332–10336.
- Trofatter J.A., MacCollin M.M., Rutter J.L., Murrell J. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor // Cell. 1993. V. 75. P. 826.

STRUCTURAL ANALYSIS OF TUMOR-SUPPRESSOR MERLIN BY MEANS OF TRANSGENIC CONSTRUCTIONS IN *DROSOPHILA* SPERMATOGENESIS

O.S. Yudina, Yu.A. Galimova

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: e-mail: yudina@bionet.nsc.ru

Summary

For the first time structural analysis reveals functional domains of *Drosophila* Merlin protein and difference in properties of this protein in somatic tissue and in germ cells.

СЕЛЕКЦИЯ ИЗМЕНЯЕТ ПАТТЕРН МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ГЕНОМЕ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Л.А. Васильева^{1,2}, О.В. Антоненко¹, О.В. Выхристюк¹, И.К. Захаров^{1,2}

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия;

² Новосибирский государственный университет, Россия, e-mail: ratner@bionet.nsc.ru

Анализ данных четырех селекционно-генетических экспериментов, направленных на изменение фенотипа количественного признака, показал, что в процессе длительной массовой селекции в позитивном (s^+)- и негативном (s^-)-направлениях формируется не только различный фенотип признака, но и контрастный рисунок мобильных генетических элементов (МГЭ). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что мобильные генетические элементы выполняют функцию «быстрого реагирования генома» на такое воздействие, как длительная массовая селекция по фенотипу количественного признака. Предложены гипотезы о возможной роли МГЭ в геномах. Проведенные исследования весьма актуальны для понимания роли мобильных генетических элементов в геномах эукариот, и в частности в геноме дрозофилы.

Введение

Мобильные генетические элементы (МГЭ) долгое время рассматривались как экзотические объекты генетики. Однако изучение их молекулярной организации стало возможным только после развития методов работы с рекомбинантными молекулами ДНК. В настоящее время известно, что у дрозофилы приблизительно 15 % генома составляют повторяющиеся последовательности, среди них особый интерес представляют мобильные генетические элементы: ретротранспозоны и транспозоны. Ретротранспозоны с помощью обратной транскриптазы (ревертазы) осуществляют синтез нити ДНК на РНК-матрице. Такие МГЭ составляют примерно 2 % генома дрозофилы. Транспозоны осуществляют синтез ДНК → ДНК. Ретротранспозоны по своей структуре неоднородны.

Ретротранспозоны 1-го класса характеризуются рядом следующих свойств.

1. Дисперсная локализация в геноме.
2. Специфическая копияность от 4–8 копий на геном (например, *gypsy*) до 200 копий у *Dm225*.
3. Характерный для каждого МГЭ размер (от 5 до 85 kb).

4. Встраивание в хромосомы хозяина в форме провируса.

5. Наличие в структуре длинных концевых повторов (LTR).

6. Наличие 2 открытых рамок считывания (ORF): *gag*-, которые имеют гомологию с геном *gag* ретровируса, кодирующего 3 белковых компонента нуклеотидной сердцевины вириона, и *pol*-, напоминающий вирусный ген *pol*, кодирующий белки, необходимые для транспозиции (протеаза, Pr, обратная транскриптаза, RT, РНК-аза H, интегразы, Int).

У некоторых МГЭ имеется 3-я рамка считывания, *env*, сходная с геном *env*, кодирующим гликопротеиновую оболочку вируса.

Ретротранспозоны 2-го класса не имеют концевых повторов, содержат 2 открытые рамки считывания: первая, *gag*-подобный мотив, и вторая, эндонуклеазный домен, кодирует обратную транскриптазу и РНКазу H.

Следствием дисперсной локализации МГЭ в геноме и их способности к транспозициям является высокий уровень их полиморфизма как по количеству общих сайтов (мест) внедрения в хромосомы, так и по числу стабильных мест посадки, характерных для каждой популяции и линии.

Естественно, что после открытия нового класса генетических объектов, в частности, у дрозофилы, возник вопрос об их роли в геноме. Первоначально МГЭ считались «геномными паразитами», которые способны к самостоятельным автономным перемещениям в геноме, наследоваться вместе с другими генами генома и быть причиной инерционного мутагенеза (McClintok, 1951; Doolittle, Sapienza, 1980; Orgel, Crick, 1980; Charlesworth, Langley, 1989; Finnegan, 1992; Arkhipova *et al.*, 1995). До некоторого времени представление о МГЭ как об «эгоистической ДНК» оставалось доминирующим. Однако постепенно накапливались факты, свидетельствующие о том, что МГЭ выполняют в геноме определенные функции (McClintock, 1984). В ряде работ была продемонстрирована индукция транспозиций ретротранспозонов у дрозофилы при помощи стрессовых температурных воздействий (Strand, McDonald, 1985; Junakovic *et al.*, 1986; Васильева и др., 1987, 1997, 2007; Васильева, 2005). В ранних работах Мак-Клинток (McClintok, 1951, 1956) было обнаружено, что условием вспышки транспозиций является присутствие и определенное аллельное состояние второго регуляторного элемента. Транспозиции *P*-элемента дрозофилы индуцируются при определенном (дисгенном) скрещивании линий дрозофил, имеющих разный цитотип, но только в варианте ♀ М-цитотип × ♂ Р-цитотип (Engels, 1989). В ряде работ было показано, что индуцирующими факторами могут быть такие генетические процессы, как инбридинг, аутбридинг и изогенизация (Pasyukova *et al.*, 1988; Ратнер, Васильева, 1996; Фурман, Бухарина, 1996). Кроме того, в многочисленных селекционных экспериментах был продемонстрирован сопряженный ответ на отбор количественных признаков и рисунков локализации мобильных элементов (Гвоздев, Кайданов, 1986; Кайданов и др., 1994, 1996; Антоненко, Васильева, 2006). Однако обнаружить инсерции транспозиций МГЭ при воздействии температурным шоком на самцов из инбредных лабораторных линий дрозофилы удавалось не всегда (Amault, Viemont, 1989). Тем не менее к настоящему времени имеются данные о том, что:

1. Большая часть олигогенных (майоргенных) мутаций у дрозофилы – это результат инсерций МГЭ.

2. Инсерции МГЭ могут изменять активность мажорных и минорных генов, так как в своей структуре содержат мотивы систем управления и энхансеры, состоящие из нескольких модулей, и поэтому они обладают способностью связываться с различными регуляторными белками, активирующими процесс транскрипции.

3. В результате кроссинговера между МГЭ могут возникать хромосомные перестройки различных типов: инверсии, дупликации и делеции.

4. МГЭ могут достраивать теломерные концы хромосом.

5. МГЭ могут участвовать в горизонтальном переносе генов.

6. МГЭ могут откликаться «вспышкой транспозиций» при различных стрессовых воздействиях на геном (Gerasimova *et al.*, 1984; Герасимова, 1990; Ratner *et al.*, 1992).

В данной работе на линиях *Drosophila melanogaster* приводятся доказательства функциональной активности МГЭ, полученные в результате анализа нескольких селекционно-генетических экспериментов.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования использована гетерогенная лабораторная линия *Drosophila melanogaster* (*riC*), особи в которой несут рецессивную мутацию *radius incompletus* (*ri*; хромосома 3: 47,0 сМ). Мутация *ri* является супрессором центральной части радиальной жилки крыла (L2), в результате чего в центре этой жилки образуется геп, разрывающий жилочный луч на проксимальный и дистальный фрагменты. Вариация размеров двух фрагментов зависит от генетических и негенетических факторов. Кроме того, в селекционных экспериментах использованы изогенные линии № 5, 9, 24, 40, 49 и 51, выведенные из линии *riC* с помощью балансерной линии *M5; Cy Pm; D Sb* (Васильева, 2004).

Селекционно-генетические эксперименты. Несколько вариантов селекционно-генетических экспериментов представляли собой разнонаправленную длительную массовую селекцию по фенотипу количественного признака. С одной стороны, селекция была направлена на восстановление радиальной жилки крыла до фенотипа «дикого типа» (позитивный отбор

(s⁺), с другой стороны, на полную элиминацию L2 (негативный отбор (s⁻)):

- а) селекция в гетерогенной линии (*riC*);
- б) селекция в линии, полученной из смеси 4 изогенных линий;
- в) селекция в изогенной линии № 49 после γ -облучения;
- г) селекция в изогенной линии № 51 после тяжелого температурного шока.

При этом как позитивный (s⁺), так и негативный (s⁻) варианты отбора проводились в двух независимых повторностях.

Селекционные эксперименты сопровождался анализом изменения количественных признаков (размер проксимального и дистального фрагментов L2) и анализом рисунка МГЭ в начальных и финальных поколениях отбора.

Исследования паттернов (рисунков) МГЭ. Методами исследования паттернов МГЭ являлись гибридизация *in situ* зондов, содержащих фрагменты ДНК МГЭ *mdg2*, встроенного в вектор и меченого радиоактивной меткой (H³-Т), и изучение *mdg1* методом флюоресцентной *in situ*-гибридизации (FISH). Гибридизацию осуществляли с политенными хромосомами клеток давленных препаратов слюнных желез личинок *Drosophila melanogaster*.

Оценку скоростей транспозиций МГЭ оценивали по формуле:

$$\lambda = \frac{\Delta n \times m}{n \times (m - n)},$$

где λ – скорость индукции транспозиций МГЭ, на сайт, на геном, за поколение; Δn – среднее число возникших новых транспозиций на выборку; n – число сайтов с копиями МГЭ в исходной изогенной линии до обработки; m – общее число позиций конкретного МГЭ в геномах всех линий: в гетерогенной линии *riC*, в гетерогенной линии *riC* после стрессовой обработки и в 18 изогенных линиях, выведенных из *riC*. Так, в наших экспериментах минимальное число сайтов, в которых были обнаружены копии *mdg2*, было равно 86. Всего в селекционных экспериментах был проанализирован 481 препарат.

Результаты

Идея экспериментов проста. Если в результате разнонаправленной селекции по фенотипу

количественного признака «селекционные» линии (s⁺) и (s⁻) в финале будут характеризоваться не только контрастными значениями признака, но и контрастным рисунком МГЭ, то с определенной долей вероятности можно будет считать, что МГЭ принимают участие в экспрессии гена *ri*, контролирующего селекционируемый признак. Если в геноме дрозофилы полигены, контролирующие экспрессию гена *ri*, и копии МГЭ дисперсно распределены по сегментам политенных хромосом (цитологическая карта Бриджеса), то можно представить, что имеются сегменты:

- а) не содержащие ни полигенов, ни копий МГЭ;
- б) содержащие только полигены, откликающиеся на давление отбора;
- в) содержащие независимые друг от друга полигены и копии МГЭ, не участвующие в ответе на отбор;
- г) содержащие полигены и копии МГЭ, усиливающие экспрессию полигенов, и такие копии способны играть роль модификаторов и адаптивно откликаться на отбор. В таком случае в ходе отбора будет отмечен сопряженный ответ признака и рисунка МГЭ.

Сразу стоит заметить, что во всех экспериментах селекция и в позитивном, и в негативном направлениях по фенотипу проксимального и дистального фрагментов радиальной жилки крыла была эффективной (табл. 1). В результате селекции во всех экспериментах удавалось получить в направлении позитивного отбора (s⁺) полное смыкание радиальной жилки до состояния «дикого» типа, в негативном направлении отбора (s⁻) – практически полную элиминацию L2.

Параллельно с анализом количественного признака осуществлялся анализ паттерна МГЭ в исходной линии и в финальных поколениях (s⁺)- и (s⁻)-селекции. В табл. 2 (и далее во всех других таблицах) знак «плюс» означает присутствие в сайте копий *mdg2* в контрольной линии (*riC*) и в финальных поколениях двух вариантов отбора. Всего в исходной линии *riC* обнаружено 39 сайтов, из них в 16 сайтах *mdg2* стабильно присутствует на всех препаратах, на остальных 23 препаратах метка нестабильна. В таблице 2 представлен паттерн МГЭ в трех линиях и только по тем сайтам, в соответствии

Таблица 1

Среднее значение проксимального (*px*) и дистального (*dt*) фрагментов радиальной жилки крыла (L2) в различных линиях *Drosophila melanogaster*

Линия	n	Проксимальный фрагмент	Дистальный фрагмент
<i>riC</i>	300	1,96 ± 0,02	0,30 ± 0,03
<i>ri-</i>	300	1,39 ± 0,01	0,00
<i>riS+</i>	300	3,77 ± 0,01	2,20 ± 0,01
Изогенная линия № 51 до хит-шока	100	2,09 ± 0,06	0,78 ± 0,05
Изогенная линия № 51 после хит-шока	100	2,36 ± 0,06	1,87 ± 0,07
Изогенная линия № 5	100	1,88 ± 0,03	0,67 ± 0,06
Изогенная линия № 40	100	2,02 ± 0,05	1,13 ± 0,07
Изогенная линия № 24	100	1,66 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 9	100	1,00 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 49 до γ -облучения	100	1,86 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 49 после γ -облучения	100	2,15 ± 0,03	1,22 ± 0,04

с картой Бриджеса, в которых произошли изменения рисунка в «селекционных» линиях по сравнению с контролем. Таким образом, в «селекционных» линиях формируется по отношению к исходной линии и по отношению друг к другу иной паттерн МГЭ. Особо следует отметить, что паттерн локализации *mdg2* между (*s*⁺)- и (*s*⁻)-линиями различен по 27 сайтам. По сайту 70E различие незначительно, по-видимому, элиминация в варианте (*s*⁻)-отбора еще не завершилась.

Однако в силу того, что всегда имеет место ограниченное число анализируемых полигенных хромосом, можно предположить, что сайты, в которых копии МГЭ локализируются с низкой частотой, не обнаруживаются в линии *riC*. Селекция сопровождается процессами инбридинга и дрейфа. При этом полиморфные сайты либо фиксируются, либо элиминируются, что хорошо видно из данных табл. 2, но эти процессы могут происходить как по адаптивным, так и по случайным причинам. Таким образом, можно предположить, что различный паттерн МГЭ в «селекционных» линиях есть результат селекции, но можно предполагать, что изменение паттерна МГЭ не имеет прямого отношения к селекционному процессу.

Поэтому решено было построить эксперимент на принципиально другом генетическом материале. Эксперимент был организован на 4

изогенных линиях, у которых предварительно был зафиксирован рисунок МГЭ. Особи этих линий были в равных пропорциях смешаны в одну выборку, и потомки F₂ от такой смеси были разделены на две выборки, каждая из которых подвергалась отбору, как и в предыдущем эксперименте. В табл. 3 представлены рисунки *mdg2* в четырех изогенных линиях, рисунок в F₂ и в двух «селекционных» линиях после 30 и 60 поколений селекции.

Результаты этого эксперимента позволили сделать ряд выводов, касающихся характера формирования рисунка *mdg2* в «селекционных» линиях:

1. Каждая из 4 участвующих в эксперименте изогенных линий обладала стабильным и специфическим рисунком локализации *mdg2* и различным фенотипическим проявлением L2. У двух изогенных линий (№ 9 и 24) отсутствовал дистальный фрагмент, у двух других изогенных линий (№ 5 и 40) размер дистального фрагмента был выше, чем в контрольной линии. Среднее значение длины проксимального фрагмента радиальной жилки крыла соответственно в линиях № 9, 24, 5 и 40 равно 1,26 ± 0,03; 1,54 ± 0,07; 2,73 ± 0,08; 3,13 ± 0,08. Длина дистального фрагмента в этих линиях соответственно равна 0,00; 0,00; 0,67 ± 0,06; 1,13 ± 0,07.

2. Рисунок локализации *mdg2* в F₂ представлял собой суммарный рисунок мобильного эле-

Таблица 2

Паттерн локализации *mdg2* в контрольной линии (*riC*) и финальные рисунки локализации *mdg2* в (*s*⁺)- и (*s*⁻)-направлениях селекции

Сайты карты Бриджеса	Контроль, <i>riC</i> n = 33	Селекция	
		(<i>s</i> ⁻) n = 18	(<i>s</i> ⁺) n = 16
X 3C	*(2)	-	-
4B	*(4)	-	-
6F	*(7)	-	+
16F	*(9)	-	+
17C	*(9)	-	+
18EF	*(9)	-	+
2L 25A	*(4)	-	-
30A	-	-	+
40A	-	+	-
2R 42E	*(11)	-	+
42F	*(11)	-	+
43B	-	-	+
46A	-	+	-
47D	*(4)	-	-
56A	-	+	-
3L 62D	-	-	+
63A	-	+	-
64A	*(5)	+	-
64D	*(5)	-	-
65E	-	+	-
66A	-	-	+
69A	-	+	-
70E	-	*(2)	-
76A	-	+	-
79E	*(6)	+	-
3R 84D	*(5)	-	+
85D	*(3)	-	+
86D	*(8)	+	-
87E	-	+	-
88E	*(2)	-	-
88F	*(3)	-	-
89A	*(4)	-	-
93B	*(7)	-	-
93F	-	+	-
94D	*(5)	+	-
96F	*(5)	-	-
97E	-	*(7)	-
98E	-	-	+
99B	*(8)	-	-

Примечание. Здесь и далее по тексту «+» означает стабильное наличие копии МГЭ в сайтах, «-» – отсутствие копии МГЭ во всех сайтах, *() – число препаратов с полиморфными сайтами.

Таблица 3

Паттерн локализации *mdg2* в изогенных линиях, в F₂
от смеси 4 изогенных линий и в (s⁺) и (s⁻)-селекционных линиях

Хромосома, сайты карты Бриджеса	Изогенные линии				F ₂	Селекция			
	№ 5	№ 40	№ 24	№ 9		(s ⁺)		(s ⁻)	
						F ₃₀₋₃₂	F ₅₆₋₆₂	F ₃₀₋₃₂	F ₅₆₋₆₂
X 4C	-	+	-	-	+	-	+	+	-
6F	+	+	+	-	+	+	+	+	+
16EF	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18EF	+	+	+	-	+	+	+	+	+
2L 26C	+	-	+	-	+	*(3)	*(1)	+	+
30A	+	-	+	+	+	+	+	+	+
32C	+	+	+	+	+	*(3)	+	+	+
34A	-	-	-	+	+	-	-	+	-
39C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2R 41B	+	-	-	+	+	+	+	-	+
42E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43B	+	+	-	-	+	+	+	-	-
45D	-	-	+	+	+	-	-	*(1)	+
49D	+	-	-	-	+	+	+	+	+
51D	-	+	-	-	-	-	-	-	-
56A	+	+	-	-	+	+	+	-	-
56E	+	+	-	-	+	+	+	-	-
3L 60C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62B	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
62D	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
63A	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
64A	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
65A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
65E	-	-	+	+	+	+	-	+	+
66A	+	+	-	-	+	+	+	-	-
67E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
75A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
76A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
79E	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
3R 82E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
85D	+	-	+	+	+	+	+	+	+
86D	+	-	+	+	-	-	-	-	-
87E	-	-	-	-	-	◆	-	◆	+
88E	-	-	-	+	+	-	-	+	+
88F	-	+	-	+	+	-	-	-	-
89A	-	-	+	-	+	-	-	-	-
90B	+	-	-	+	+	+	+	+	+
93F	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
96A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
96E	-	-	+	+	+	-	-	+	+
98E	+	-	+	-	-	*(1)	+	-	-
98F	+	-	-	-	-	+	+	-	-
99B	-	-	+	-	-	-	-	*(1)	*(1)
100C	-	-	-	+	-	+	+	*(1)	*(1)
Общее число сайтов	28	22	25	25	33	36	32	29	28

Примечание. ◆ – инсерции транспозиций.

мента во всех 4 изогенных линиях, исключение составил только сайт 51D.

3. В финальных поколениях отбора по количественному признаку в позитивном (s^+) и негативном (s^-)- направлениях сформировался различный рисунок *mdg2*. Коэффициент корреляции между рисунком МГЭ в (s^+) и (s^-)-отборе равен $0,018 \pm 0,147$.

4. Позитивный отбор (s^+) сопровождался формированием специфического рисунка *mdg2*, в котором были обнаружены инсерции в сайтах 62B, 62D, 63A, 64A. В финальных поколениях отбора произошла фиксация этих сайтов. Кроме того, были обнаружены инсерции в сайтах 79E, 87E и 93F, но они остались полиморфными, вероятнее всего, потому, что они возникли с очень низкой частотой, поэтому в финальных поколениях оставались полиморфными более продолжительное время.

5. Негативный отбор (s^-) в основном сопровождался утратой многих сайтов локализации *mdg2* по сравнению с исходным рисунком. В этом направлении отбора новых сайтов локализации МГЭ не было обнаружено.

6. Темп ответа на отбор и в позитивном, и в негативном направлениях был гораздо выше, чем при отборе на гетерогенном материале. Это свидетельствует о том, что селекция осуществлялась не по отдельным генам, а по рекомбинационным фрагментам хромосом.

Таким образом, по итогам этого эксперимента можно было сделать вывод о наличии сопряженного ответа на отбор количественного признака и рисунка МГЭ. Однако нашей целью было получить еще более убедительные аргументы в пользу выдвинутого предположения об участии МГЭ в ответе на отбор, т. е. в экспрессии олигогена, контролирующего фенотипическое проявление количественного признака.

С этой целью был организован селекционный эксперимент, в котором участником эксперимента была использована изогенная линия № 49. Гомозиготность всех особей линии подтверждалась рисунком *mdg2*. Все сайты локализации *mdg2* в этой изогенной линии были мономорфными, т. е. копии МГЭ присутствовали на всех исследованных давленных препаратах слюнных желез личинок (табл. 4). В такой ситуации генетическое разнообразие полигенов, контролирующих экспрессию гена главного эффекта *ri*, равно нулю,

и вряд ли можно было ожидать эффективного ответа на отбор по количественному признаку. Поэтому линия предварительно была подвергнута γ -облучению, которое служит источником, вызывающим транспозиции МГЭ, а следовательно, и способным создавать новое генетическое разнообразие по полигенам.

В потомстве F_1 от облученных самцов было зафиксировано несколько инсерций транспозиций МГЭ. В течение 12 последующих поколений облученную линию размножали путем свободного скрещивания, и в F_{12} вновь был зафиксирован рисунок МГЭ. Оказалось, что к этому моменту число транспозиций резко возросло (табл. 4, столбец 4). Мы это явление назвали пролонгацией действия радиации. С F_{12} был начат селекционный эксперимент, который продолжался 50 поколений. В табл. 4 (столбцы 5 и 6) приведены финальные изменения паттерна *mdg2* в ходе селекционного эксперимента. В таблице приведены только те сайты, где произошли какие-либо изменения. Следовательно, γ -облучение генерировало новую генетическую изменчивость полигенной системы, контролирующей экспрессию количественного признака. Индукция генетической изменчивости γ -облучением и отклик полигенной системы на отбор не вызывают удивления. Удивительно то, что селекция признака в (s^+)- и (s^-)-направлениях отбора сопровождалась быстрыми изменениями паттернов *mdg2* (табл. 4, столбцы 5 и 6). В течение 50 поколений отбора из 17 исходно полиморфных сайтов, возникших в F_{12} после γ -облучения, в 9 сайтах произошла фиксация копий *mdg2* в (s^+)-отборе и элиминация копий МГЭ в этих сайтах в (s^-)-отборе. В сайтах 84D и 85D такая же картина противоположного ответа, хотя в (s^+)-отборе фиксация еще не завершена.

Для сравнения укажем, что отбор на гетерогенном материале был более длителен (более 80 поколений) и сопровождался в негативном варианте отбора резким падением приспособленности линии. Так что для поддержания приспособленности приходилось изменять тактику отбора вплоть до прекращения давления отбора в некоторые особенно критические моменты.

Для подтверждения того, что стрессовое воздействие вызывает инсерции транспозиций МГЭ и генерирует генетическое разнообразие количественного признака, был организован се-

Таблица 4

Рисунок *mdg2* в линии № 49 до γ -облучения, в F_1 и F_{12} после γ -облучения, в (s^+)- и (s^-)-отборе после F_{50}

Хромосома, сайты карты Бриджеса	F_0 до облучения $n = 167$	F_1 после облучения $n = 44$	F_{12} после облучения $n = 10$	Селекция	
				(s^-) $n = 10$	(s^+) $n = 10$
X 6F	+	+	+	-	+(10)
12B	-	-	♦(1)	-	-
16F	+	+	+	-	-
17C	+	+	+	-	+(10)
18EF	+	+	+	-	-
19A	-	♦(2)	-	-	-
2L 21D	-	-	♦(6)	+(10)	*(1)
25A	-	♦(4)	-	-	-
26C	+	+	+	-	+(10)
2R 43B	-	♦(4)	♦(5)	-	+(10)
51D	-	-	♦(6)	-	*(2)
56E	-	-	♦(8)	+(10)	+(10)
3L 63A	-	-	♦(6)	*(1)	-
64C	-	-	♦(6)	-	-
66A	-	-	♦(7)	-	+(10)
69E	-	-	♦(2)	-	+(10)
3R 83D	-	-	♦(1)	-	-
84D	-	-	♦(7)	-	*(5)
85D	-	-	♦(7)	-	*(7)
86D	-	-	♦(4)	-	-
94B	-	-	♦(4)	-	-
95A	-	-	(1)	-	-
98E	-	-	♦(8)	+(10)	-
99B	-	-	♦(7)	*(1)	+(10)

лекционный эксперимент на другой изогенной линии и с другим стрессовым фактором.

Использована изогенная линия № 51, которая имела также мономорфный рисунок *mdg2* и *mdg1*. Предварительно самцы линии были подвергнуты тяжелой стрессовой температурной обработке (Ратнер и др., 1992). Через двое суток обработанных самцов скрещивали с необработанными виргинными самками этой же линии. У потомков F_1 фиксировали рисунок двух МГЭ. Полученную линию размножали, материал был разделен на 4 части. Селекционный эксперимент осуществляли в двух повторностях в позитивном направлении [51-1(s^+), 51-2(s^+)] и в двух повторностях в негативном направлении [51-1(s^-), 51-2(s^-)]. Селекционный процесс, как и ранее, контролировался исследованием рисунка локализации *mdg2* в исходной линии и

в финальных поколениях селекции. Результаты эксперимента представлены в табл. 5 и 6.

Анализ рисунка МГЭ показал, что до начала селекционного эксперимента изогенная линия № 51 характеризовалась 31 сайтом стабильного связывания зонда *mdg2*. После хит-шока у потомков F_1 выявлено 18 сайтов, в которых обнаружены инсерции копий *mdg2*. Все новые сайты были полиморфными. В процессе селекции произошли существенные изменения в паттерне анализируемого мобильного генетического элемента. Во-первых, отмечается быстрая элиминация сайтов, в которых *mdg2* локализован с очень низкой исходной частотой. Это сайты 3С, 4В, 22В, 63А, 67А, 75С, 83В, 87В, 87F и 94D, которые достаточно быстро (табл. 5) в процессе селекции утрачиваются в обоих вариантах отбора. Во-вторых, финальные рисунки *mdg2*

Таблица 5

Паттерн локализации *mdg2* на полигенных хромосомах в изогенной линии № 51 до и после хит-шока и в селекционном эксперименте

Сегменты полигенных хромосом	Изогенная линия № 51 до ТТШ* <i>n</i> = 17	Изогенная линия № 51 после ТТШ <i>n</i> = 85	Негативная селекция		Позитивная селекция	
			51-1(<i>s</i> ⁻) <i>n</i> = 10	51-2(<i>s</i> ⁻) <i>n</i> = 10	51-1(<i>s</i> ⁺) <i>n</i> = 10	51-2(<i>s</i> ⁺) <i>n</i> = 10
<i>X</i> 3С	–	♦(1)	–	–	–	–
4В	–	♦(1)	–	–	–	–
6Е	+	+	*(8)	*(8)	*(8)	*(8)
16F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
17С	+	+	*(8)	*(8)	*(8)	*(8)
19А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
20А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>2L</i> 22В	–	♦(1)	–	–	–	–
24Е	+	+	+	+	+	+
25F	+	+	+	+	+	+
26С	+	+	+	+	+	+
28А	–	♦(8)	–	–	–	–
30А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
32С	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
34В	–	♦(4)	**(-)	**(-)	** (5)	** (6)
39С	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>2R</i> 42Е	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
42F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
43В	–	♦(58)	+	+	+	+
45С	+	+	+	+	+	*(7)
49С	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
56А	–	–	–	–	–	*(3)
56Е	–	♦(4)	**(-)	**(-)	** (2)	** (7)
60В	–	♦(17)	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
60С	+	+	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
<i>3L</i> 63А	–	♦(1)	–	–	–	–
64А	+	+	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
65Е	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
67А	–	♦(1)	–	–	–	–
67DE	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
75А	+	+	+	+	+	+
75С	–	♦(2)	–	–	–	–
76А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<i>3R</i> 82Е	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
83D	–	♦(1)	–	–	–	–
84D	+	+	–	+	+	+
85Е	+	+	–	+	+	+
86D	–	♦(6)	–	–	–	–
87В	–	♦(2)	–	*(1)	–	–
87F	–	♦(2)	–	–	–	–
88Е	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
88F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
90В	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
94D	–	♦(1)	–	–	–	–
96А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
97DE	–	♦(77)	** (10)	** (7)	** (-)	** (1)
98CD	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
98Е	–	♦(6)	–	–	–	*(1)
99А	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
99В	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
Всего сайтов	31	49	9	12	15	18

ТТШ – тяжелый тепловой шок.

Таблица 6

Паттерн локализации МГЭ *mdg1* на политенных хромосомах в контрольной изогенной линии № 51 и в селекционном эксперименте

Сегменты политенных хромосом карты Бриджеса	Контроль до отбора, линия № 51 $n = 10$	Негативная селекция (s^-)		Позитивная селекция (s^+)	
		51-1(-) $n = 10$	51-2(-) $n = 10$	51-1(+) $n = 10$	51-2(+) $n = 10$
X 20A	+	+	+	+	*(8)
2L 24E	+	+	+	+	*(8)
26C	+	+	+	+	*(7)
34D	-	*(5)	*(4)	-	*(4)
2R 42E	-	*(6)	*(5)	-	*(6)
42F	-	*(6)	*(5)	-	*(6)
43B	-	-	-	-	*(3)
45C	-	-	-	-	*(7)
47B	+	+	+	-	-
49C	+	Δ	Δ	Δ	Δ
51D	-	-	-	** (10)	** (10)
56E	-	-	-	** (8)	** (7)
3L 65C	-	-	*(1)	-	-
66B	+	Δ	Δ	Δ	Δ
69D	-	-	-	-	*(3)
71A	+	** (10)	** (9)	-	-
75A	-	*(3)	-	*(3)	-
76B	-	-	-	*(3)	-
3R 82F	-	-	-	*(3)	-
86D	-	-	-	*(1)	-
87B	+	-	-	** (10)	** (10)
92A	-	-	*(1)	-	-
98D	-	*(10)	*(10)	*(7)	*(9)
98E	-	** (4)	** (1)	-	-
99B	-	-	-	*(1)	-
Всего сайтов	8	11	12	12	13

Примечание. + означает присутствие сайта гибридизации на всех препаратах; *() – число полиморфных сайтов; ** (±) – число сайтов, имеющих достоверно противоположный рисунок в двух вариантах отбора; – отсутствие гибридной метки; Δ – отсутствие сайтов гибридизации во всех селекционных повторностях и стабильное присутствие в контроле (экспозиции).

после 80 поколений разнонаправленного отбора заметно отличаются от исходного рисунка. Однако наиболее интересны другие факты. Отмечена очень высокая степень сходства паттернов в двух повторностях как позитивной, так и негативной селекции. Коэффициент корреляции по паттерну между независимыми повторностями 51-1(s^-) и 51-2(s^-) равен 0,946, $p < 0,001$, между независимыми повторностями 51-1(s^+) и 51-2(s^+) $r = 0,912$, $p < 0,001$. Это означает, что в одних и тех же сайтах в 2 независимо селективируемых повторностях в обоих направлениях отбора фиксировались и элиминировались практически одни и те же сайты. Особый интерес

представляют районы хромосом, в которых зафиксирован противоположный рисунок МГЭ в противоположных направлениях отбора. Коэффициент корреляции между рисунками в (s^+)- и (s^-)-вариантах селекции равен $-0,567$, $p < 0,001$. Подобная ситуация сложилась и по *mdg1* (табл. 6). В негативном направлении отбора в двух повторах по 22 сайтам сформировался в финальных поколениях селекции одинаковый рисунок (коэффициент корреляции по рисунку МГЭ между повторностями равен 0,982, $p < 0,001$). В позитивном направлении подобная картина отмечена по 14 сайтам (коэффициент корреляции равен 0,571, $p < 0,001$). При этом

между вариантами отбора сформировался резко отличный паттерн *mdg1* (коэффициент корреляции между вариантами отбора равен 0,021). Остается неясным, случайно или неслучайно сложилась такая ситуация?

Полученные факты ставят много других вопросов. В отсутствие отбора фиксации и утраты копий МГЭ должны происходить медленно по законам генетического дрейфа (Crow, Kimura, 1970). В частности, можно ли считать, что высокая скорость фиксации и утрат копий МГЭ при отборе означает адаптивность этого процесса, т. е. участие МГЭ в экспрессии отбираемых генов и полигенов? В связи с поставленным вопросом можно рассмотреть несколько гипотез.

1. Гипотеза «чистого» генетического дрейфа МГЭ при отборе. Предполагается, что копии МГЭ никак не влияют на экспрессию полигенов и не сцеплены с ними, а потому не участвуют в отклике на отбор. Тогда в популяции «конечной численности» они должны быть подвержены «чистому» генетическому дрейфу. Согласно стохастической теории эволюции (Crow, Kimura, 1970), среднее условное время фиксации (без учета утрат) нейтрального аллеля в конечной популяции равно:

$$\bar{t}_{\text{fix}} = -\frac{4N_e(1-f)}{f} \ln(1-f) = 3,06,$$

$N_e > 600$ поколений.

Среднее условное время элиминации нейтрального аллеля равно:

$$\bar{t}_{\text{loss}} = -\frac{4N_e f}{(1-f)} \ln(f) = 2,4,$$

$N_e > 400$ поколений, при эффективной численности $N_e \approx 200$ особей и начальной частоте аллеля (копии МГЭ) $f = 0,39$. Эти параметры соответствуют данным нашей экспериментальной популяции. Однако непосредственная оценка \bar{t}_{fix} и \bar{t}_{loss} в (s^+)- и (s^-)-направлениях отбора дает значения в интервале 50–60 поколений (в самом крайнем случае 80 поколений в гетерогенной популяции), что на порядок меньше величины, ожидаемой при случайном генетическом дрейфе. Таким образом, эта гипотеза не способна объяснить свойства реального отклика паттерна МГЭ на отбор по количественному признаку.

2. Гипотеза маркерного эффекта. Предполагается, что копии МГЭ тесно сцеплены с

полигенами, попадающими под селекционное давление, но не модифицируют их экспрессию. В такой ситуации отбираемые аллели (полигены) фиксируются достаточно быстро. Однако, если маркер (копия МГЭ) исходно полиморфен, то он должен оставаться полиморфным и после завершения отбора. Когда отбор завершен, наступает фаза нейтрального медленного генетического дрейфа маркеров, которые попадают в ситуацию предыдущей гипотезы. Сцепление маркера (МГЭ) и отбираемого полигена способно лишь несущественно изменить скорости фиксации и утрат копий МГЭ.

3. Гипотеза модифицирующего влияния копий МГЭ на характер проявления смежных полигенов. В этом случае копии МГЭ фиксируются или теряются, в основном адаптивно, совместно со смежными полигенами. Фиксируемые рисунки МГЭ в «селекционных» линиях тоже должны быть адаптивными. Средние времена фиксации и утраты копий МГЭ должны быть ограничены рамками завершения отбора, т. е. десятками поколений, а не сотнями.

Ясно, что эта гипотеза способна объяснить быструю фиксацию паттернов МГЭ при отборе количественного признака (Ратнер и др., 2003). Однако в этом случае финальные паттерны МГЭ как бы предопределены свойствами полигенной системы, т. е. должны быть строго детерминированы. В то же время вряд ли стоит ожидать, что подавляющее большинство копий МГЭ локализовано рядом с полигенами одной конкретной системы. Поэтому в финальных паттернах слишком большого числа адаптивных фиксированных и утраченных сайтов МГЭ не может быть.

Однако если паттерны МГЭ содержат различные копии: нейтральные копии МГЭ, МГЭ-маркеры, МГЭ-модификаторы, – то лишь последняя группа копий будет фиксироваться быстро, а две первые, число которых преобладает, будут откликаться на отбор крайне медленно. Такое поведение копий МГЭ не соответствует экспериментальным данным, где фактически быстро фиксируется вся выявляемая часть паттерна копий МГЭ.

4. Гипотеза участия паттерна – «чемпиона» полигенов. Предполагается, что «чемпион» вносит существенный вклад в фенотип количественного признака: среди комбинаторных паттернов полигенов имеется аллельное разно-

образии, среди которого особое место в селекции занимают «экстремальные» варианты, как плюс-аллели, так и минус-аллели. Такие аллели-«чемпионы» всегда в первую очередь подхватываются отбором. Если особи многоплодны, как дрозофила, то пара родителей может дать сотни потомков. Тогда отбор аллелей родителя-«чемпиона» будет сопровождаться бессистемным семейным инбридингом, особенно в условиях жесткого отбора. Существенно, что инбридинг возрастает только в ходе отбора. Как результат – гомозиготируются все локусы генома, в том числе и все семейства МГЭ. При глубокой гомозиготизации средние времена фиксации и утраты копий МГЭ-паттерна будут ограничены только временем завершения ответа на отбор. Паттерны МГЭ «селекционных» линий должны быть случайными или адаптивными только в меру участия соответствующих групп МГЭ в селекционном процессе. Поскольку предполагается, что доля МГЭ-модификаторов невелика и финальные паттерны МГЭ должны быть в основном случайны, нейтральны, эта гипотеза не является альтернативной по отношению к трем предыдущим. В ней появляется новый преобладающий фактор – инбридинг, зависящий от жесткости отбора. Инбридинг способен ускорить фиксацию всех групп МГЭ: маркеров, независимых копий и копий – модификаторов полигенов. Эта гипотеза кажется нам наиболее реалистичной.

Особо отмечаем, что индукция транспозиций МГЭ сопровождалась возникновением новой генетической изменчивости по полигенам, контролирующим экспрессию олигогенной мутации *ri*. Доказательством того, что транспозиции МГЭ являются источником дополнительного генетического разнообразия, служит успешный «генетический тренд» при разнонаправленной селекции по количественному признаку в изогенных линиях. Селекция по количественному признаку была эффективной после обработки самцов дрозофилы γ -облучением, и это неудивительно, поскольку γ -облучение всегда считалось жестким мутагеном. Однако выявление сопровождающих γ -облучение транспозиций МГЭ может означать, что мутагенность γ -облучения частично или полностью реализуется через индукцию транспозиций МГЭ. Оказалось также, что и пары этанола являются активна-

тором транспозиций МГЭ, и обнаружение этого факта является важным аргументом при объяснении причин возникновения различных патологий у детей родителей, злоупотребляющих алкоголем.

Температурные шоковые воздействия всегда считались немутагенными. Однако наличие эффективного отклика количественного признака на отбор в изогенной линии после тяжелого теплового шока говорит о том, что этот тип воздействия индуцирует генетическую изменчивость полигенов. В данном случае отклик на отбор в гомозиготной изогенной линии можно объяснить только наличием индукции транспозиций МГЭ, которые изменяют активность полигенов, контролируемых селектируемым признаком. МГЭ способны модифицировать активность полигенов, участвующих в экспрессии олигогенов, т. е. прямое энхансерное или иное усиление или ослабление их экспрессии. В принципе аллели полигенов могут вносить положительный и отрицательный вклад в признак или быть нейтральными, т. е. по-разному откликаться на отбор в каждом из направлений селекции или не откликаться на отбор совсем. Модифицирующий эффект должен проявляться только у отбираемых аллелей полигенов, т. е. по результату эквивалентно специфической локализации МГЭ, которые усиливают экспрессию смежных полигенов в направлении селекции.

Таким образом, отклик генома на стрессовые воздействия, по-видимому, носит повсеместный характер (Васильева и др., 2007; Чересиз и др., 2008). В таком случае систему разнообразных паттернов МГЭ можно рассматривать как универсальную геномную систему «мягкой» модификации полигенного контроля любых количественных признаков, в том числе признаков приспособленности. Эта система столь же реальна и универсальна, как система SOS-репарации, гормонального контроля и др. Следовательно, МГЭ непосредственно участвуют в экспрессии и изменчивости признаков, селекции и эволюции. Наличие таких систем позволяет популяциям выживать в резко измененных условиях среды.

Работа поддержана грантом Президиума РАН «Динамика генофондов и биоразнообразие» № 11.4.1. и грантом РФФИ № 06-04-48116.

Литература

- Антоненко О.В., Васильева Л.А. Изменение рисунка локализации МГЭ *mdg1* и *mdg2* при разнонаправленной селекции по количественному признаку в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Докл. РАН. 2006. Т. 406. № 1. С. 129–133.
- Васильева Л.А. Влияние изогенизации на фенотипическое проявление количественных признаков у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2004. Т. 40. № 8. С. 1053–1057.
- Васильева Л.А. Изменение системы жилкования крыла *Drosophila melanogaster* под действием температурного шока и селекции // Журн. общ. биологии. 2005. Т. 66. № 1. С. 68–74.
- Васильева Л.А., Выхристюк О.В., Антоненко О.В., Захаров И.К. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов в геноме *Drosophila melanogaster* различными стрессовыми факторами // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 3/4. С. 662–671.
- Васильева Л.А., Забанов С.А., Ратнер В.А. и др. Экспрессия количественного признака *radius incompletus*, температурные эффекты и локализация мобильных элементов у дрозофилы. Сообщение II. Мобильные генетические элементы *Dm412* // Генетика. 1987. Т. 23. № 1. С. 81–92.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В. Стрессовая индукция транспозиций ретротранспозонов дрозофилы: реальность явления, характерные особенности и возможная роль в эволюции // Генетика. 1997. Т. 33. № 8. С. 1083–1093.
- Гвоздев В.А., Кайданов Л.З. Геномная изменчивость, обусловленная транспозициями мобильных элементов, и приспособленность особей *Drosophila melanogaster* // Журн. общ. биологии. 1986. Т. 97. № 1. С. 51–63.
- Герасимова Т.И. Транспозиционные взрывы, транспозиционная память и их возможное эволюционное значение // Молекулярные механизмы генетических процессов / Ред. А.А. Созинов, Н.Г. Шуппе. М.: Наука, 1990. С. 99–109.
- Кайданов Л.З., Галкин А.П., Иовлева О.В., Сиделова О.Г. Направленные перемещения по геному мобильного элемента *hobo* в длительно селекционируемой линии НА *Drosophila melanogaster* // Цитология и генетика. 1996. Т. 30. № 1. С. 23–30.
- Кайданов Л.З., Мыльников С.В., Иовлева О.В., Галкин А.П. Направленный характер генетических изменений при длительном отборе линий *Drosophila melanogaster* по адаптивно важным признакам // Генетика. 1994. Т. 30. № 8. С. 1085–1096.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Индукция транспозиций и эксцизий мобильных генетических элементов у дрозофилы в процессе изогенизации // Генетика. 1996. Т. 32. № 7. С. 933–944.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Мобильные генетические элементы и количественные признаки: факты и гипотезы // Генетика. 1992. Т. 28. № 11. С. 15–27.
- Ратнер В.А., Егорова А.В., Юданин А.Я. Стабилизирующий отбор в компьютерной модели совместной эволюции паттернов полигенов, МГЭ и МИП // Генетика. 2003. Т. 39. № 4. С. 550–561.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Увеличение частоты перемещений *copia*-подобных элементов в процессе получения изогенных линий // Докл. РАН. 1996. Т. 348. С. 711–715.
- Чересиз С.В., Юрченко Н.Н., Иванников А.В., Захаров И.К. Мобильные элементы и стресс // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 216–241.
- Amault C., Biemont C. Heat shock do not mobilize mobile elements in genome of *Drosophila melanogaster* // J. Mol. Evol. 1989. V. 28. P. 388–390.
- Arkhipova I.R., Lyubomirskaya N.V., Ilyin Y.V. *Drosophila* Retrotransposons. Berlin a. o.: Springer-Verlag, 1995. 134 p.
- Charlesworth B., Langley C. The population genetics of *Drosophila* transposable elements // Annu. Rev. Genet. 1989. V. 23. P. 251–287.
- Crow J., Kimura M. An Introduction to Population Genetics Theory. N.Y.: Harper and Row, 1970. 591 p.
- Doolittle W.F., Sapienza C. Selfish genes the prototype paradigm and genome evolution // Nature. 1980. V. 284. № 5757. P. 601–603.
- Engels W.R. *P*-elements in *Drosophila* // Mobil DNA / Eds. D.E. Berg, M.M. Howe. Washington: American Society for Microbiology, 1989. P. 437–484.
- Finnegan D.J. Transposable elements // The Genome of *Drosophila melanogaster* / Eds D.L. Lindsley, G. Zimm. San-Diego: Academic Press, 1992. P. 1096–1107.
- Gerasmova T.I., Mizrokhi L.J., Georgiev G.P. Transposition burns in genetically unstable *Drosophila melanogaster* // Nature. 1984. V. 309. P. 714–716.
- Junakovic N., Di Franco C., Barsanti P., Palumbo G. Transpositions of *copia*-like elements can be induced by heat shock // J. Mol. Evol. 1986. V. 24. № 1. P. 89–93.
- McClintok B. Chromosome organization and genetic expression // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1951. V. 16. P. 13–47.
- McClintok B. Controlling elements and gene // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1956. V. 21. P. 196–216.
- McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge // Science. 1984. V. 226. P. 792–801.
- Orgel L.E., Crick F.H.C. Selfish DNA: the ultimate parasite // Nature. 1980. V. 284. № 5757. P. 604–607.
- Pasyukova E.G., Belyaeva E.Sp., Ilyinskaya L.E.,

- Gvozdev V.A. Outcrossdependent transpositions of *copia*-like mobil genetic element in chromosomes of an inbred *Drosophila melanogaster* stocks // Mol. Genet. 1988. V. 212. P. 281–286.
- Ratner V.A., Zabanov S.A., Kolesnikova O.V., Vasilyeva L.A. Induction of shock treatment // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. № 12. P. 5650–5654.
- Strand D.J., McDonald J.F. *copia* is transcriptionally responsive to environmental stress // Nucl. Acids Res. 1985. V. 13. № 2. P. 4401–4410.

SELECTION CHANGES THE PATTERN OF MOBILE GENETIC ELEMENTS IN GENOME OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*

L.A. Vasilyeva^{1,2}, O.V. Antonenko¹, O.V. Vykhristyuk¹, I.K. Zakharov^{1,2}

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, e-mail:ratner@bionet.nsc.ru

Summary

The results of 4 cycles of selection-genetic experiments aimed at the genetic transformation of the quantitative trait which has been under the control of radius incompletus gene of *Drosophila melanogaster*, are presented. Two-directional (s^+) and (s^-) selection experiments were carried out. The efficiency of selection was determined by the degree at which the average population value of the selected trait and the pattern of mobile genetic elements (TE) localization had changed. Practically the same results were obtained in 4 cycles of selection experiments. Selection in different directions was effective in all cases. At the final point of all experiments in (s^+)-selection, the radial vein of the wing has restored to the “wild” phenotype. In (s^-)-selection the full elimination of the wing radial vein has taken place. Besides, in 4 variants of selection the different TE patterns were formed both in (s^+) and (s^-) directions of selection in the final generations. The correlation coefficient in the (s^+) and (s^-) variants of selection was $r = 0,576, p < 0,001$. At the same time, the correlation coefficient in the two independent replications of (s^+)-selection was $r = 0,912, p < 0,001$, and of (s^-)-selection it was $r = 0,946, p < 0,001$. It has been shown that γ -radiation and heat-shock generate the genetic variability in the isogenic (homozygous) strains. This proves the possibility to carry out selection in the isogenic strains. Thus, associative response for selection of the quantitative trait and TE pattern is experimentally proved. 4 hypotheses of possible variants of TE behaviour which can form in the course of selection, are discussed.

История вопроса воздействия экзогенной ДНК на соматическую клетку и организм в целом относится к середине прошлого века. До настоящего времени в научной литературе имелась крайне скудная информация о том, какие процессы в клетке вызывает проникновение фрагментов экзогенной ДНК во внутриклеточное пространство. В предлагаемой работе удалось решить два принципиальных вопроса, делающих понятной причину существования разноречивых данных о воздействии фрагментов экзогенной ДНК на соматическую клетку.

1. В работе четко очерчены типы воздействия экзогенной ДНК, которые авторы напрямую связали с появлением во внутриядерном пространстве клетки ДЦ концов и их происхождением или сбоем в системах, контролирующих прогрессию клеточного цикла.

2. В работе сформулирована концепция «рекомбиногенной ситуации», возникающей в клетке при появлении во внутриядерном пространстве ДЦ концов различного происхождения или сбоя в системах, контролирующих прогрессию клеточного цикла. Одновременное нахождение фрагментов экзогенной ДНК во внутриядерном пространстве в этот момент времени определяет интеграцию экзогенной ДНК в реципиентный геном. При этом типы интеграции зависят от количества интернализованных в ядре экзогенных фрагментов и имманентного выбора клетки.

Впервые проблема воздействия экзогенной ДНК рассмотрена в разрезе мониторинга прогрессии клеточного цикла системами клетки, контролирующими целостность генома.

Статья дискуссионная, она затрагивает одну из серьезнейших проблем биологии – возможность горизонтального переноса генетического материала.

Редколлегия

УЧАСТИЕ ЭКЗОГЕННОЙ ДНК В МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССАХ, ПРОТЕКАЮЩИХ В СОМАТИЧЕСКОЙ КЛЕТКЕ

Обзор состоит из трех сообщений: в первом сформулирована концепция рекомбиногенной ситуации; во втором проведен анализ молекулярных событий, индуцирующих рекомбиногенную ситуацию; и в третьем сообщении рассматриваются детали общеклеточной рекомбиногенной ситуации, возникающей при нарушении систем контроля клеточного цикла.

Сообщение 1

КОНЦЕПЦИЯ «РЕКОМБИНОГЕННОЙ СИТУАЦИИ»

**А.С. Лихачева¹, В.А. Рогачев¹, В.П. Николин¹, Н.А. Попова¹, А.Г. Шилов¹
Т.Е. Себелева¹, Д.Н. Стрункин², Е.Р. Черных³, Е.Л. Гельфгат³,
С.С. Богачев¹, М.А. Шурдов⁴**

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: gorbi@bionet.nsc.ru;

² Городская клиническая больница, отделение онкологии, Новосибирск, Россия; ³ Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, Россия;

⁴ ООО «Панаген», Горно-Алтайск, Россия

В сообщении сформулирована концепция «рекомбиногенной ситуации», возникающей в клетке при появлении в ядерном пространстве двуцепочечных концов хромосомного происхождения. Предполагается, что только в этот, строго определенный, момент времени фрагменты экзогенной ДНК

способны масштабнo интегрироваться в геном соматической клетки, находящейся в культуре или принадлежащей организму. Двухцепочечные концы появляются при разрыве нити ДНК, вызванном γ -радиацией или свободными радикалами, при перестройке генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов (*TcR*)*, при дифференцировке стволовых клеток крови (СКК), в результате aberrантной активности топоизомераз, при обработке кросслинкующими цитостатиками или в связи с нарушениями, приводящими к остановке репликативной вилки. В ответ на такие изменения в геноме система трансдуцирующих иерархических киназ индуцирует арест клеточного цикла, что приводит к активации репаративных систем клетки. В определенных случаях завершающей стадией такой активации является гомологичная рекомбинация с использованием в качестве донорной последовательности гомологичных участков сестринской хроматиды или гомологичной хромосомы. В этот момент времени экзогенная ДНК может быть интегрирована в реципиентный геном. Интеграция, по-видимому, осуществляется любым из известных рекомбинационных механизмов, таких, как синтез-зависимое спаривание цепей, рекомбинацией по типу геной конверсии, кроссинговером или по механизму негомологичного объединения концов. В случае попадания фрагментов экзогенной ДНК в количестве, превышающем ~ 30 (60 двухцепочечных концов) на клетку, в здоровую клетку, где не активирована «рекомбиногенная ситуация», двухцепочечные концы фрагментов экзогенной ДНК индуцируют арест клеточного цикла, что, по-видимому, приводит к утилизации ДНК без интеграции фрагментов в геном хозяина. Предполагается, что в неотрансформированных клетках «рекомбиногенная ситуация» присутствует постоянно.

В рамках и понятиях, описываемых предлагаемой концепцией, выделены и разграничены по механизмам несколько феноменов плейотропного действия фрагментированной экзогенной ДНК. Показано лейко- и эритроцитостимулирующее действие; радиопротекторное действие; спасение СКК и в конечном счете – мышей от смертельных доз γ -радиации. Продемонстрирована возможность реверсии ракового фенотипа к нераковому вследствие восстановления гена каспазы 3 клеток MCF-7 аденокарциномы молочной железы человека. Установлено, что сочетание воздействия цитостатика ЦФ и фрагментов экзогенной ДНК позволяет провести масштабную интеграцию экзогенных фрагментов ДНК человека в реципиентный геном взрослой мыши.

Краткая история вопроса

В многочисленных работах середины XX столетия были опубликованы результаты, описывающие явления, связанные с воздействием чужеродной ДНК на реципиентный организм. Одной из самых главных особенностей всех описанных экспериментов, связанных с интеграцией чужеродной ДНК в геном и фенотипическим проявлением нового признака, оказалась их невоспроизводимость. Факты воздействия эДНК и связанные с ними многочисленные разнообразные эффекты были обобщены в ранних статьях (Ledoux, 1965; Bhargava, Shanmugam, 1971; Ledoux, Charles, 1972; Leon *et al.*, 1977), в которых, к сожалению, не были установлены механизмы, объясняющие описанные феномены. Тем не менее основная идея была обозначена и заключалась в том, что эДНК может усваиваться чужеродным организмом как генетическая информация, которая при определенном стечении

обстоятельств проявляется в фенотипическом признаке. Седиментационным анализом в градиенте CsCl было достоверно установлено, что чужеродная ДНК (GC-богатая ДНК *Escherichia coli*) может интегрировать в реципиентный геном в форме фрагментов (Ledoux, Charles, 1972). В многочисленных экспериментах были показаны противораковый, радиопротекторный, лейкоцитостимулирующий эффекты воздействия чужеродной ДНК (Ledoux, 1965; Bhargava, Shanmugam, 1971; Leon *et al.*, 1977; Anker *et al.*, 1980; Pulciani *et al.*, 1982).

На рубеже XIX–XX веков было доказано, что в плазме крови человека и млекопитающих постоянно присутствует определенное физиологическое количество экстраклеточной ДНК, в норме составляющей 10–14 нг/мл (Giacona *et al.*, 1998; Anker *et al.*, 1999; Anker, 2000; Jahr *et al.*, 2001; Тамкович и др., 2005). При этом размер и электрофоретические морфологические особенности этой ДНК свидетельствовали о том, что она является продуктом апоптотической деградации ядерного хроматина. Размер опреде-

* Список используемых сокращений приведен в конце статьи.

ляемых фрагментов был кратен нуклеосомному периоду, охватывающему от 1 до 20 и более нуклеосомных мономеров. Материал ДНК, присутствующий в плазме крови, представлял собой либо апоптозные телеца разной степени процессинга, либо куски хроматина. В литературе появились новые данные, свидетельствующие о возможности горизонтального переноса генетического материала. Так, было показано, что за счет ДНК апоптозных телец онкоген, происходящий от погибших малигнизированных клеток, может горизонтально переноситься к живым при их совместном культивировании (Holmgren *et al.*, 1999; Bergsmedh *et al.*, 2001). Также было установлено, что экстрахромосомальная ДНК вносит вклад в репарацию разрывов ДНК хромосом и, таким образом, служит экстрахромосомальной матрицей в репаративном процессе (Willett-Brozick *et al.*, 2001). Удивительным оказался тот факт, что раковая генетическая информация так же способна переноситься горизонтальным внеклеточным путем и закрепляться на генетическом уровне. В этой связи появился термин «генометастазирование», отражающий такую возможность (Garcia-Olmo *et al.*, 1999, 2000).

В это же время были определены и охарактеризованы некоторые пути и факторы, определяющие интернализацию экстраклеточной ДНК. Согласно проведенным исследованиям было установлено, что существует несколько путей проникновения экстраклеточной ДНК во внутриклеточное пространство. Одним из них является поглощение клетками апоптозных телец, содержащих фрагментированную ДНК. Это фагоцитоз либо профессиональными фагоцитами, либо специализированными клетками тканей, локализованных в непосредственной близости от апоптозных телец (Savill *et al.*, 1993; Lawen, 2003). Описан рецептор-опосредованный пиноцитоз экстраклеточного материала ДНК во внутренние компартменты эукариотической клетки. Были обнаружены два основных типа рецепторов, расположенных на цитоплазматической мембране, отвечающих за этот путь доставки молекул ДНК. Это факторы с молекулярной массой 33 (30) и 79 (80) кДа (Bennett *et al.*, 1985; Loke *et al.*, 1989; Zamecnik *et al.*, 1994). Было показано, что существует множество других белков с различными молекулярными мас-

сами, участвующих в связывании и поглощении нуклеиновых кислот клеткой (Челобанов и др., 2006). В основном это различные мембранные белки, а также ядерные белки и белки плазмы крови. Кроме того, были обнаружены мембранные каналы, сформированные несколькими трансмембранными белками, через которые осуществляется непосредственный транспорт НК. Важно отметить, что ДНК, как указывается в ранних работах (Ledoux, 1965; Шестова и др., 1999), проникает внутрь клетки в течение очень короткого времени (от нескольких секунд до нескольких минут). Проведенные исследования подтверждают тот факт, что этот процесс не связан с деградацией ДНК и последующим ее ресинтезом внутри клетки.

Судьба эДНК, интернализированной в межхромосомном пространстве ядра, принципиально имеет два исхода: либо фрагменты деградируют до мономеров и используются клеткой для синтетических процессов, либо фрагменты интегрируют в геном хозяина. Известно, что эДНК экстрахромосомальной локализации может интегрироваться в геном двумя способами: гомологичной и незаконной рекомбинацией (Würtele *et al.*, 2003). Интеграция с использованием механизма ГР зависит от репаративных факторов и достаточной гомологии между эДНК и ДНК хромосомы (Takata *et al.*, 1998; Smith, 2001; Würtele *et al.*, 2003). Незаконная интеграция внедряет эДНК в негомологичные районы хромосом и встречается чаще, вероятно, из-за присутствия гораздо большего количества потенциально возможных сайтов для интеграции. Незаконная рекомбинация по своей сути напоминает репарацию по типу non homologous end joining (NHEJ), поскольку она не зависит от гомологии и использует объединение разорванных концов (Takata *et al.*, 1998; Smith, 2001; Würtele *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2005).

В результате проведенного анализа метаболического пути хроматина ядра апоптотически погибшей клетки Л. Якубов высказал предположение о том, что экстраклеточная ДНК организма является общеорганизменным генетическим стандартом, отражающим его сиюмоментное состояние. Предполагалось, что ДНК плазмы крови является интегрирующим генетическим фактором организма, за счет которого организм постоянно как будто «ощупывает» изнутри свой

генетический аппарат. Посредством постоянно протекающей статистической ГР за счет концевых гомологий фрагментов с материалом хроматина геном клеток «настраивается, приводится в соответствие» относительно этого стандарта, которым и являются фрагменты эДНК (Якубов и др., 2002). Несмотря на изящность, у этой концепции имеется одно противоречие, не укладывающееся в современное экспериментально обоснованное представление о том, что любая здоровая клетка имеет мощный аппарат защиты от интеграции чужеродного генетического материала в свой геном. Это системы клетки, арестовывающие клеточный цикл при различных стрессовых ситуациях, в частности, при попадании внеклеточной ДНК внутрь реципиентной клетки до полного удаления такой ДНК из клеточных компартментов (Bergsmeth *et al.*, 2001). Встал вопрос о том, как можно разрешить такое противоречие, при котором, с одной стороны, многочисленные факты свидетельствуют о возможности физиологической интеграции чужеродной ДНК в геном эукариотической клетки, тогда как с другой стороны, существуют многочисленные публикации, свидетельствующие о том, что такая интеграция блокируется механизмами контроля клеточного цикла, а даже если она и осуществляется при определенных экспериментальных процедурах, то частота таких событий крайне низка – одно событие на 10^6 – 10^9 трансфицированных клеток (стабильные трансформанты образуются с частотой 1 на 10^4 клеток, получивших ДНК). Хотя при микроинъекции линейаризованной плазмидной ДНК с селективным признаком непосредственно в ядро реципиентной клетки в количестве нескольких копий этот порядок величин повышается до 10^3 клеток, получивших ДНК (Smith, Berg, 1984; Lin *et al.*, 1985; Thomas *et al.*, 1986).

1. Базовая концепция, характеризующая воздействие фрагментов эДНК на соматическую клетку

Единичная или массовая интеграция фрагмента(ов) эДНК в реципиентный геном соматической клетки возможна только тогда, когда в клетке активирована рекомбиногенная ситуация, вызванная появлением в простран-

стве ядра единичного или множественных разрывов нити ДНК хромосомы, сталлированием репликативной(ых) вилки(ок) или сбоем в системах, контролирующих клеточный цикл и целостность хромосом. Момент интеграции и выбор механизма интеграции зависят от происхождения повреждения, фазы контроля прогрессии клеточного цикла и связанной с ним фазы репаративного процесса, типа клетки или пребывания соматической клетки в патологическом состоянии.

Основой предлагаемой концепции является положение о том, что участие одного и того же активного начала (фрагментированная эДНК) в различных «по смыслу» и форме процессах, протекающих в клетке (организме), связано с имманентным свойством молекулы ДНК вступать в рекомбинацию с определенным участком хромосомы в том случае, если для этого имеются подходящие условия. Эти условия определены нами и обозначены как «общеклеточная рекомбиногенная ситуация». Описанное в наших работах (Yakubov *et al.*, 2003, 2007; Хегай и др., 2004; Николин и др., 2006а, б; Rogachev *et al.*, 2006; Likhacheva *et al.*, 2007а, b; Yakubov *et al.*, 2007) плейотропное действие молекул эДНК дает экспериментальное подтверждение такому положению.

Под рекомбиногенной ситуацией мы понимаем состояние биохимической машины клетки, позволяющее немедленно приступить к осуществлению или осуществлять акт рекомбинации любого характера. В этот момент времени становится возможной интеграция в хозяйский геном подходящего ДНК-субстрата, будь то гомологичный участок сестринской хроматиды или любая другая гомологичная или негомологичная последовательность экстрахромосомальной локализации.

Основным критерием возникновения «общеклеточной рекомбиногенной ситуации» является либо появление ДЦР, либо сбоя в системах, контролирующих клеточный цикл и целостность хромосом.

ДЦР могут появиться вследствие случайных внутренних или внешних событий, не контролируемых физиологическими системами клетки. Такие ДЦР появляются в клетке при сталлировании репликативной вилки, которое может быть связано либо с нарушениями в ходе ре-

пликации при блокировании активности топоизомеразы I и II лекарственными препаратами, либо с возникновением межцепочечных сшивок при воздействии алкилирующих агентов, или же вследствие действия других химических агентов, приводящих к накоплению оцДНК и формированию ДЦР; при воздействии жестким γ -облучением; при воздействии свободных радикалов, возникающих в результате метаболических процессов, протекающих в клетке.

Другой тип ДЦР является физиологической необходимостью клетки, связанной с изменением в ансамбле экспрессии генов. К этому типу относятся ДЦР, возникающие при перетасовке генов иммуноглобулинов и *TcR*-рецепторов, при реорганизации генома СК, вступающих на путь дифференцировки, при топологических изменениях хроматина, связанных с активностью топоизомеразы I и II.

Рекомбиногенная ситуация перманентно активирована в клетке при патологических состояниях, когда нарушены системы, определяющие целостность генома и контроля клеточного деления, которые описаны для неоттрансформированных клеток. Выраженность рекомбиногенной ситуации в этих случаях может быть различна и зависит от типа патологии.

Мы выделили два основных типа «рекомбиногенной ситуации»:

1) общеклеточная рекомбиногенная ситуация в клетке, вызванная естественными причинами и определяемая либо типом клетки, либо ее патологическим состоянием (нарушением в механизмах контроля клеточного цикла);

2) общеклеточная рекомбиногенная ситуация в клетке, определяемая внешним воздействием.

Мы определили также (Rogachev *et al.*, 2006), что фрагменты эДНК проникают в межхромосомное пространство ядра клетки и депонируются в нем в количестве от 0,05 до 2,0 % от гаплоидного генома в зависимости от типа клеток. При размере фрагментов 0,2–6,0 т.п.о. в межхромосомном пространстве может одновременно находиться 165–5,5 тысяч фрагментов, доставленных из окружающей культуральной среды.

В обоих типах рекомбиногенных ситуаций в клетке экстраклеточные фрагменты ДНК, локализованные в межхромосомном пространстве,

выступают в качестве субстрата для репаративного восстановления возникших двуцепочечных разрывов или для прямого гомологичного обмена с доступным участком хромосомы в клетках, дефектных по механизмам контроля клеточного цикла.

В первом типе общеклеточной рекомбиногенной ситуации фрагменты эДНК: а) становятся равноправными участниками событий перестройки хроматина в В- и Т-лимфоцитах во время реорганизации генов иммуноглобулинов и *TcR*; б) участвуют в молекулярных событиях, связанных с терминальной дифференцировкой стволовых клеток; в) гомологично интегрируют в доступные участки генома в раковой клетке, где нарушены механизмы контроля пролиферации и идет практически бесконтрольная перетасовка хроматина.

Второй тип рекомбиногенной ситуации определяется воздействием на молекулу хромосомы таким образом, что формируется искусственно вызванный двуцепочечный разрыв, который приводит к активации систем клетки, приводящих к его репарации или в случае невозможности репарации – к апоптозу. Мы выделили три таких воздействия: а) индукция поперечных сшивок молекулы ДНК цитостатическим агентом, приводящая к остановке репликативной вилки и формированию одноцепочечного участка и двуцепочечного разрыва в непосредственной близости к возникшему повреждению; б) индукция двуцепочечных разрывов жестким ионизирующим излучением; в) индукция двуцепочечных разрывов при сталлировании репликативной вилки, вызванном формированием одноцепочечного разрыва, возникшего в результате блокирования активности топоизомеразы I или II.

В результате возникновения повреждения молекулы ДНК, появления aberrантных структур при репликации или нарушений в организации хроматина высших порядков происходит активация сигнальных и эффекторных факторов, арестующих клеточный цикл на время репарации возникших повреждений или изменений в клетке. В процессе ареста клеточного цикла активируются репаративные системы клетки, которые восстанавливают целостность структуры генома. Во время этого репаративного процесса эДНК экстрахромосомальной

локализации (эДНКэл) становится субстратом для активированных репаративных систем, которые могут его использовать и используют в качестве матрицы для репарации повреждений молекулы ДНК.

В дефектных по системам контроля клеточного цикла клетках рекомбинационная ферментативная машина перманентно активирована. эДНКэл может интегрировать в геном таких клеток в доступные участки хроматина. Акт интеграции может осуществляться или двойным реципрокным обменом концевых гомологий экзогенных фрагментов с соответствующими участками хромосом или вследствие инвазии одной из цепей экзогенного фрагмента между цепями дуплекса хромосомы с образованием D-петли и осуществлением генной конверсии.

2. Рекомбиногенная ситуация в соматической клетке. Основные характеристики

В клетке в динамическом равновесии находятся два процесса: интегрированная общеклеточная активность, поддерживающая обязательную целостность генома, и митотическая активность клетки, отражающаяся в прогрессии клеточного цикла. Раскоординация этих двух процессов приводит либо к гибели клетки в результате апоптоза или aberrантного митоза, либо к возникновению мутаций, приводящих к неотрансформации клетки, развитию злокачественных новообразований и в конечном итоге к гибели всего организма.

Для поддержания геномной стабильности клетка привлекает механизм, который гарантирует, что порядок и точность событий клеточного цикла, таких, как ДНК репликация и деление, сохранятся в неизменном виде (Hartwell, Weinert, 1989).

Суть механизма заключается в следующем. При повреждении ДНК или ингибировании репликации клетка отвечает на стресс активацией эволюционно консервативного трансдуцирующего сигнального пути, который задерживает прогрессию клеточного цикла и индуцирует репарацию поврежденной ДНК (Zhou, Elledge, 2000). Этот трансдуцирующий сигнальный путь включает: а) опознавание повреждения

нити ДНК или появления в ядре aberrантной структуры ДНК; б) активирование сигнальных киназ, индуцирующих каскад событий, ведущий к аресту клеточного цикла; в) арест клеточного цикла; г) репарацию повреждения нити ДНК (Zhou, Elledge, 2000; Syljuåsen *et al.*, 2005) (рис. 1).

Тем не менее первоначально возникает повреждение, которое имеет несколько вариантов происхождения и факт присутствия которого определяет возникновение общеклеточной рекомбиногенной ситуации.

1. ДЦР, вызванные факторами, физически разрывающими нить ДНК хромосомы, и возникающие в клетке вследствие случайных внутренних или внешних событий, неконтролируемых физиологическими системами клетки, являются индукторами общеклеточной рекомбиногенной ситуации в соматической клетке.

2. В определенных клетках организма, таких, как В- и Т-лимфоциты, СКК, в определенные фазы клеточного развития возникают одноцепочечные и следующие за ними двуцепочечные разрывы, являющиеся физиологической нормой, появление которых связано с изменением ансамбля экспрессирующихся генов.

3. Кроме того, к повреждениям, приводящим к индукции общеклеточной рекомбиногенной ситуации, относятся повреждения, связанные с aberrантной репликацией и, по-видимому, изменение структуры хроматина высших порядков, вызванное иными причинами.

Немедленно после возникновения повреждения любого характера клетка опознает повреждение, после чего активируется система передачи сигнала о повреждении, состоящая из нескольких трансдуцирующих киназ, при этом повреждение процессируется в направлении его репарации.

Сигнальные киназы в свою очередь активируют каскад молекулярных событий, определяющих арест клеточного цикла либо прямым фосфорилированием соответствующих мишеней (например, p53), либо посредством активирования второго эшелона эффекторных киназ (Chk1, Chk2), регулирующих как прогрессию клеточного цикла, так и репаративные клеточные пути.

Последний эшелон событий в передаче сигнала связан с активацией циклин-зависимых

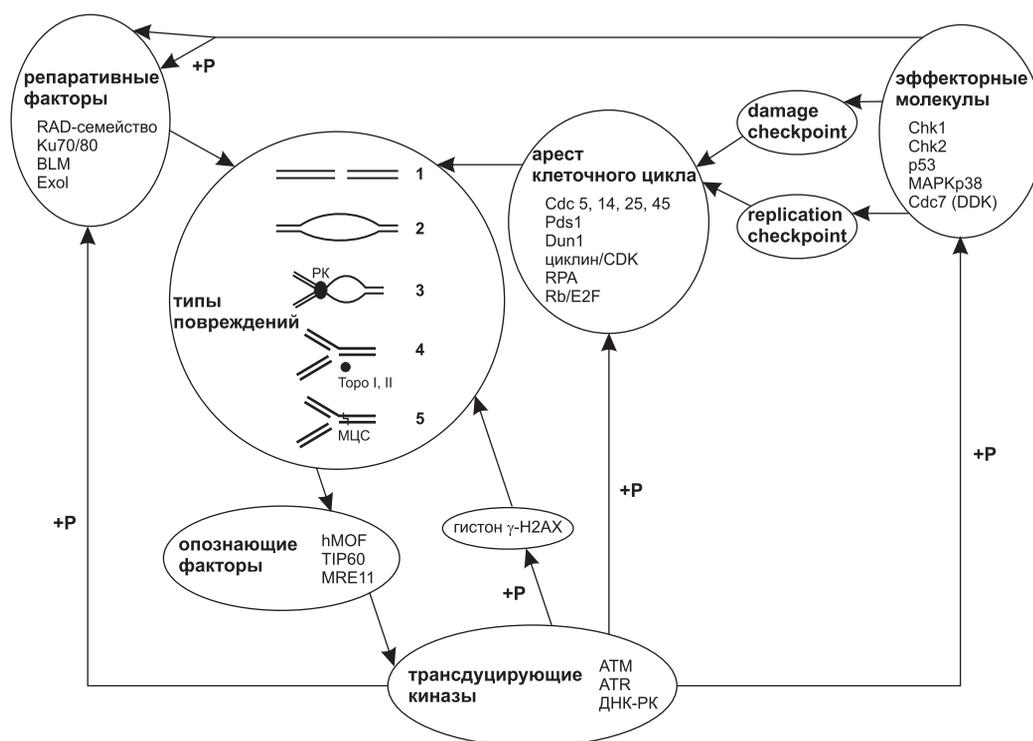


Рис. 1. Общая схема ответа клетки на стресс, вызванный: 1 – ДЦР; 2 – изменением структуры хроматина высших порядков; 3 – стalling репликативной вилки; 4 – ингибированием активности топоизомераз; 5 – генотоксическим воздействием химических реагентов. РК – репликативный комплекс, Торо I, II – топоизомераза I, II, +P – фосфорилирование.

киназ, регулирующих транскрипцию генов S-фазы, и факторов репликации, регулирующих формирование Ог1 репликации, старт репликации, элонгацию цепи и движение репликативной вилки.

ДЦР, aberrantная репликация и изменение структуры хроматина высших порядков относятся к таким повреждениям хроматина или изменениям структуры хромосом, которые в случае отсутствия механизмов их восстановления приводят к полной раскоординации двух сбалансированных процессов, определяющих жизнеспособность клетки.

Как уже было сказано, ответ клетки на повреждение складывается из нескольких переплетенных в пространстве и времени процессов. Системы клетки, генерирующие и распространяющие сигнал о повреждении, накладываются одна на другую в активации одних и тех же метаболических путей. Это гарантирует безусловность выполнения выбранного пути клеточного ответа, а именно: ареста клеточного цикла и активации систем репарации.

В клетке существует несколько общеклеточных факторов, определяющих появление повреждения (такого, как ДЦР или оцДНК) и сигнализирующих о нем. Активация иерархических киназ ATM, ATR, ДНК-ПК, относящихся к семейству фосфатидилинозитол-3-киназа-зависимых киназ (PIKK), индуцирует каскад событий, являющихся ответом клетки на ДЦР, стalling репликативной вилки и общее изменение структуры хроматина высшего порядка, т. е. на стрессы, связанные с грубыми нарушениями структуры хроматина, которые требуют обязательного внимания клетки и репарации. Три типа трансдуцирующих киназ взаимозаменяемы, но проявляют большую специфичность при различных типах повреждений. Так, ATM, активированная в ответ на возникшее повреждение (ДЦР), активирует p53, Chk1, Chk2, которые, со своей стороны, независимо активируют комплекс циклин/циклин-зависимая протеинкиназа (CDK), что приводит к аресту клеточного цикла, опосредованному разными эффекторными молекулами. Chk1 и Chk2

независимо контролируют старт *Orig* репликации и движение репликативной вилки. При стагнировании репликативной вилки формируются участки оцДНК, которые через RPA активируют ATR, которая в свою очередь фосфорилирует p53, Chk1, Chk2, MAPKp38. При этом в местах оцДНК, ассоциированной с репаративным комплексом и вызванной одноцепочечным разрывом (индуцированным, например, камптотецином) или репарацией МЦС (и остановкой репликативной вилки), образуется ДЦ конец молекулы ДНК, который сам по себе активирует АТМ и, следовательно, весь каскад событий, связанный с этим. Опять же при процессинге этого повреждения формируется RAD51 филамент, ассоциированный с RPA, который направляет в точку процессированного повреждения ATR, и снова цикл активации клеточного ответа замыкается.

Все указанные события активируют репаративные системы клетки, состоящие из эксцизионной репаративной системы и репаративной рекомбинационной машины.

Будучи активированным, сигнальный механизм вместе с молекулярной машиной, арестующей клеточный цикл, находятся в активированной форме до тех пор, пока повреждение не будет репарировано и система специфических фосфатаз не восстановит молекулярное спокойствие в клетке. Если в этот момент в ядре появляются фрагменты эДНК, то они могут стать субстратом в репаративных процессах, индуцируемых первоначальным повреждением. Именно в этот момент времени появляется возможность масштабной интеграции экзогенного генетического материала в реципиентный геном.

Отметим, что для разных типов повреждений или для разных типов клеток эти временные параметры в значительной степени различаются.

Известно, что экзогенные фрагменты, интернализированные в клеточное ядро недефектных соматических клеток, также в полной мере активируют трансдуцирующий сигнальный путь, сопровождающийся арестом клеточного цикла. Однако, если в клетке нет одного из указанных выше типов повреждения нити ДНК хромосомы, то эДНК, по-видимому, утилизируется клеткой без активации рекомбинационных процессов, что предотвращает попадание чужеродного генетического материала в геном хозяина (см. Сообщение 2).

Интернализация экзогенных фрагментов ДНК в клеточное ядро после активации трансдуцирующего сигнального пути и ареста клеточного цикла не может индуцировать уже запущенный каскад событий, так как эти события уже произошли и до окончания репаративного процесса повторно запущены быть не могут. Мы полагаем, что именно это обстоятельство позволяет экзогенным фрагментам ускользнуть от атаки наблюдательной системы клетки и принять участие только в репаративном процессе в качестве субстрата для разных типов рекомбинации.

4. Обще клеточная рекомбиногенная ситуация может возникать и при нарушении систем контроля клеточного цикла и не быть связанной с повреждениями нити ДНК или aberrантной репликацией. Повышенной частотой рекомбинационных событий, не подконтрольных системам, определяющим прогрессию клеточного цикла, обладают раковые клетки, дефектные по различным контролирующим процесс ГР генам. В этих клетках с определенным постоянством происходит замещение фрагментами эДНК гомологичных локусов хромосом на доступных для такого обмена транскрипционно активных участках хроматина (см. Сообщение 3).

Пройдя путь от определения повреждения до ареста клеточного цикла, клетка запускает репаративные механизмы, восстанавливающие целостность генома и запускающие заново прогрессию клеточного цикла. Основным репаративным механизмом, восстанавливающим целостность нити ДНК, являются гомологичная рекомбинация или негомологичное объединение разорванных концов. В ходе репарации, по-видимому, клетка может использовать любой из описанных в литературе механизмов восстановления разорванной нити ДНК. Тем не менее обстоятельства выбора клеткой того или иного репаративного механизма остаются неизвестными. Кроме этого, в раковых клетках, по-видимому, на доступных участках активно транскрибируемого хроматина возможна прямая ГР протяженных фрагментов ДНК с гомологичными участками хромосомы. Интеграция может проходить или по типу генной конверсии, или за счет реципрокного обмена концевых гомологичных последовательностей фрагмента и последовательностей хромосомы.

3. Репаративная рекомбинация способствует интеграции фрагментов эДНК в реципиентный геном

Для объяснения обнаруженных и описанных далее феноменов воздействия фрагментированной эДНК на соматическую клетку при стрессе, вызванном нарушением целостности нити ДНК хромосомы, необходимо рассмотреть возможные типы репаративной рекомбинации, описанные для эукариотической клетки.

3.1. Репарация по механизму ГР. Интеграция фрагментов эДНК с использованием механизма ГР

В клетке, находящейся не в стадии G1, одним из путей репарации ДЦР является ГР, реализующаяся по механизму спаривания одноцепочечного участка, сопряженного с синтезом ДНК (SDSA) (рис. 2, а).

Репаративная ГР любого типа начинается с обнаружения концов разорванного дуплекса специфическим комплексом MRE11, который удерживает вместе оба конца разорванной молекулы и процессирует концы, делая их доступными для ассоциации с RPA и белками RAD семейства. Сформированные в результате действия MRE11 комплекса и Exo1 экзонуклеазы одноцепочечные хвосты на концах поврежденного дуплекса покрываются RPA, который удаляет вторичные структуры на этих участках. RAD52 направляет RAD51 к покрытым RPA одноцепочечным участкам, что приводит к замещению RPA на RAD51 и формированию RAD51 нуклеопротеиновых филаментов, которые стабилизируются другими членами RAD семейства. RAD54 осуществляет поиск гомологичных RAD51 филаментам последовательностей по всему геному, опосредует инвазию, спаривание цепей и формирование D петли. После этого происходит синтез ДНК на неповрежденной матрице. Гомология нуклеотидов, требующаяся для такого спаривания, не превышает 100 п.о. Привлеченная цепь с вновь синтезированным участком освобождается из интермедиата при помощи Sgs1/BLM геликаз и миграции цепи и спаривается с участком ДНК противоположного конца разорванного дуплекса за счет

вновь синтезированного участка. После достройки цепи в месте одноцепочечного участка и лигирования репарация завершается, при этом донорская матрица остается интактной. Показано, что в клетке существует RAD51 независимый путь рекомбинации (Ira, Haber, 2002). Предполагается, что в этом процессе основными факторами, осуществляющими рекомбинацию, являются белки RAD-семейства RAD50/59, и такой процесс представляет собой репликацию, индуцированную разрывом и объединенную с одноцепочечным спариванием гомологий. Удивительным является тот факт, что для RAD51 зависимого пути для спаривания цепей требуется 100 п.о., тогда как при осуществлении RAD50/59 рекомбинации требуется гомологичная последовательность протяженностью не более 30 п.о.

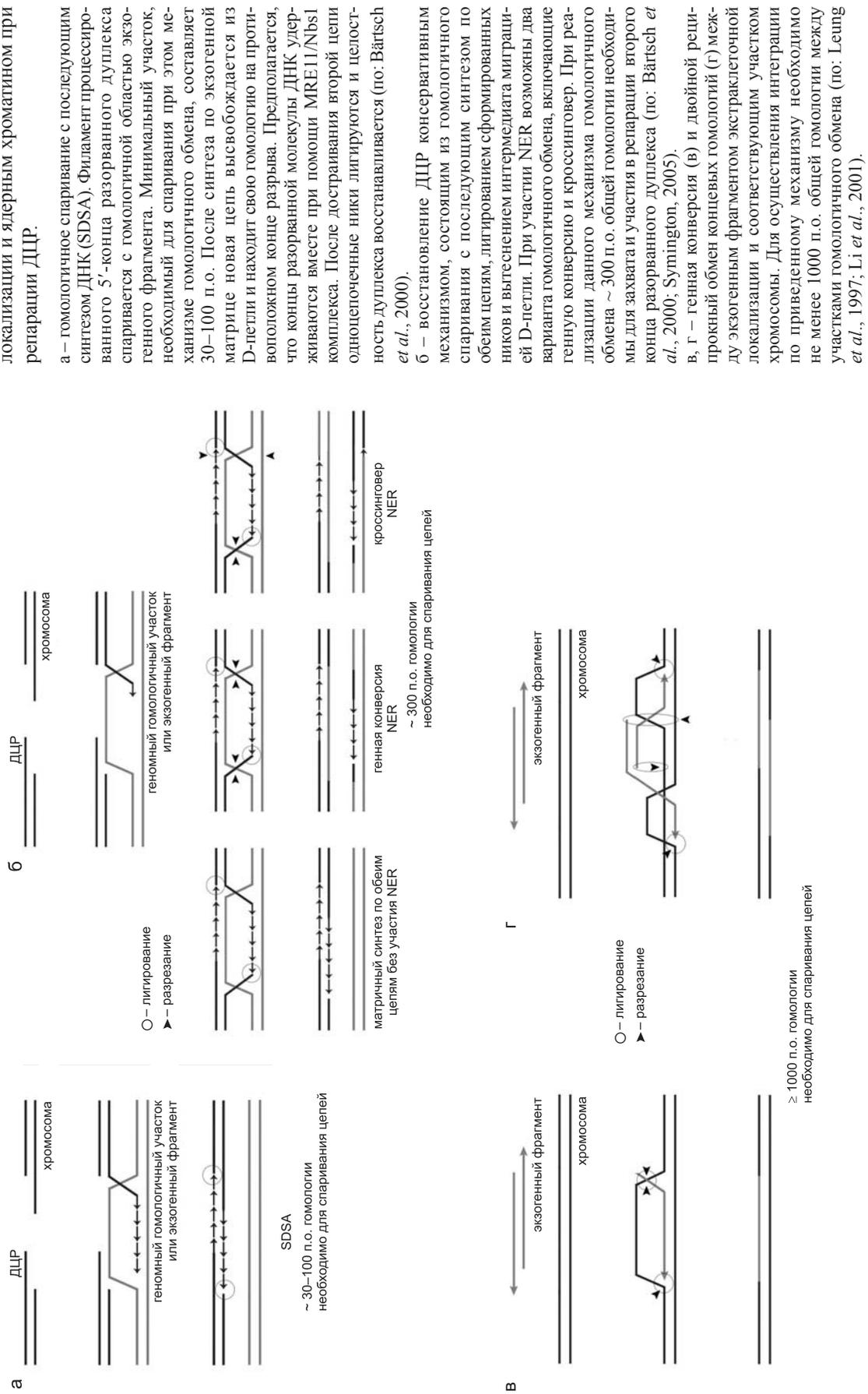
Существует другой вариант событий, когда происходят захват второго конца разорванного дуплекса и формирование на матрице структуры Холидея. Эта структура может разрешаться с обменом цепей и без таковой (Bartsch *et al.*, 2000; Helleday, 2003; Symington, 2005) (рис. 2, б).

Для осуществления геномной конверсии или формирования кроссоверного продукта по такому типу требуется гомологичное спаривание участка порядка 100–300 п.о. (Rubnitz, Subramani, 1984; Ayares *et al.*, 1986; Leung *et al.*, 1997; Symington, 2005). Предполагается, что в разрешении двойной структуры Холидея участвуют RecQ-геликаза BLM и топоизомераза 3а.

Рекомбинационным событиям предшествует активация ДНК damage checkpoint системы, что приводит к замедлению репликации и аресту клеточного цикла перед делением клетки (G2), до того как повреждение будет репарировано. Система контроля клеточного цикла требует активации трансдуцирующих киназ ATM и ATR и фосфорилирования их эффекторных мишеней Chk1, Chk2, RAD9, p53.

В результате активации систем checkpoint репаративные белки концентрируются на участке в несколько мегабаз по разные стороны от разрыва поврежденного дуплекса, где произошло фосфорилирование гистона γ -H2AX, и формируют фокусы репаративной рекомбинации (Lisby *et al.*, 2004). Можно полагать,

Рис. 2. Возможные варианты ГР между фрагментами эДНК экстраклеточной локализации и ядерным хроматином при репарации ДЦР.



а – гомологичное спаривание с последующим синтезом ДНК (SDSA). Филамент процессированного 5'-конца разорванного дуплекса спаривается с гомологичной областью экзогенного фрагмента. Минимальный участок, необходимый для спаривания при этом механизме гомологичного обмена, составляет 30–100 п.о. После синтеза по экзогенной матрице новая цепь высвобождается из D-петли и находит свою гомологию на противоположном конце разрыва. Предполагается, что концы разорванной молекулы ДНК удерживаются вместе при помощи MRE11/Nbs1 комплекса. После достраивания второй цепи одноцепочечные ники лигируются и целостность дуплекса восстанавливается (по: Bartsch *et al.*, 2000).

б – восстановление ДЦР консервативным механизмом, состоящим из гомологичного спаривания с последующим синтезом по обеим цепям, лигированием сформированных ников и вытеснением интермедиата миграцией D-петли. При участии NER возможны два варианта гомологичного обмена, включающие гомологичную конверсию и кроссинговер. При репарации данного механизма гомологичного обмена ~ 300 п.о. общей гомологии необходимо для захвата и участия в репарации второго конца разорванного дуплекса (по: Bartsch *et al.*, 2000; Symington, 2005).
в, г – генная конверсия (в) и двойной реципрокный обмен концевых гомологий (г) между экзогенным фрагментом экстраклеточной локализации и соответствующим участком хромосомы. Для осуществления интеграции по приведенному механизму необходимо не менее 1000 п.о. общей гомологии между участками гомологичного обмена (по: Leung *et al.*, 1997; Li *et al.*, 2001).

что при реализации этих механизмов эДНКэл может использоваться в качестве донорной матрицы (Rodrigue *et al.*, 2006; Kohzaki *et al.*, 2007).

Следующий вариант возможной ГР – это гомологичное спаривание участков концевой гомологии фрагментов (в оригинальных статьях – концов вектора перемещения или замещения) и интеграции обрамленной гомологичными краевыми сегментами внутренней части фрагмента в хромосому (может осуществляться по типу *ends in* или *ends out*), для осуществления которой не требуется присутствие ДЦР. При реализации интермедиата, происходящей по типу «концов, расположенных внутри» (*ends in*), происходит сайт-специфическая интеграция фрагмента в геном (перемещение). При втором типе гомологичного обмена «концов, расположенных наружу» (*ends out*), происходят спаривание концевых гомологий и интеграция внутренней части структуры фрагмента. При этом участок хромосомы, расположенный между найденными концевыми гомологиями, замещается без спаривания цепей внутренней части фрагмента и хромосомы за счет разрешения двух структур Холидея концевых гомологий эксцизионной клеточной системой. Для обоих отмеченных способов ГР (*ends in* и *ends out*), согласно отмеченным работам, требуется более 1000 п.о. концевых гомологий для безошибочного гомологичного замещения (Orr-Weaver *et al.*, 1981; Kucherlapati *et al.*, 1984; Deng, Capecchi, 1992; Thomas *et al.*, 1992; Hastings *et al.*, 1993; Li *et al.*, 2001; Langston, Symington, 2004). Описан механизм интеграции экзогенного фрагмента ДНК в хромосому, осуществляемый при захвате и спаривании одной цепи экзогенного дуплекса. При этом происходит генная конверсия между эДНК и гомологичным участком хромосомы (Leung *et al.*, 1997; Helleday, 2003; Rodrigue *et al.*, 2006) (рис. 2, в, г). Такой тип рекомбинации также требует достаточно протяженной гомологии между спаривающимся участком хромосомы и экзогенным фрагментом, составляющей не менее 1000 п.о. Оба варианта гомологичного обмена могут использоваться раковой клеткой на доступных участках транскрибируемого хроматина при захвате и интернализации в ядерное пространство фрагментов эДНК.

3.2. Негомологичное объединение концов молекулы ДНК. Захват фрагментов ДНК

В литературе существуют факты, свидетельствующие о том, что в ходе негомологичного объединения разорванных концов в место разрыва могут интегрировать экстрахромосомальные фрагменты ДНК. Предполагается, что при захвате экзогенных фрагментов в места ДЦР в клетке используется тот же самый механизм, что и при объединении концов дуплекса по механизму NHEJ. Для этого механизма описан следующий ход событий. Ku70/80 гетеродимер связывает вместе концы разорванного дуплекса. При этом Ku80 расположен дальше от места разрыва, а Ku70 ближе к повреждению. Две молекулы ДНК-РК взаимодействуют с комплексом Ku, ассоциированным с ДЦР по разным сторонам от разрыва, и удерживают вместе концы повреждения. При этом активируется ее киназная активность. Фактор Artemis связывается с ДНК-РК на этой стадии репарации. На следующей стадии репарации происходит процессинг концов повреждения, необходимый для лигирования. В этом процессе задействованы факторы Artemis, полинуклеотидкиназа, WRN, MRN, hTDP1 и некоторые другие белки. Комплекс XRCC4 и ДНК лигаза IV связывается с ДНК-РК комплексом и лигирует процессированные концы разорванного дуплекса. Возможно, что автофосфорилирование ДНК-РК и фосфорилирование ее мишеней играют роль в освобождении дуплекса от аддуктов и объединении концов (Pâques, Haber, 1999; Johnson, Jasin, 2000; Lees-Miller, Meek, 2003; Kohzaki *et al.*, 2007).

Как было показано, за этот путь интеграции экзогенной ДНК отвечает специфическая рекомбиназа Mentas. Для нее не имеет значения последовательность интегрируемого фрагмента. Mentas способствует интеграции эДНК за счет изменения структуры хроматина метилированием коровых гистонов на открытых участках транскрипционно активного хроматина (Lee *et al.*, 2005). Можно полагать, что захват и интеграция экзогенных фрагментов ДНК в место ДЦР дуплекса ДНК хромосомы происходят при репарации ДЦР. И такая ситуация возможна в G1- и G2-фазах клеточного цикла (Pâques, Haber, 1999; Johnson, Jasin, 2000; Rodrigue *et al.*, 2006; Kohzaki *et al.*, 2007).

4. Основные феномены плейотропного действия эДНК

В подтверждение рассматриваемой в данной работе концепции мы приводим совокупность экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что рекомбиногенная ситуация в клетке, возникающая в результате повреждения двойной нити ДНК, является основой возможности как единичной, так и масштабной интеграции фрагментов эДНК в геном клетки хозяина.

В соответствии с анализом событий, связанных с активацией систем контроля при ДНК повреждениях, можно предположить, что в определенных временных точках, когда клеточный цикл арестован и активированы системы репаративной рекомбинации, эДНКэл будет вступать в рекомбинационные процессы, интегрируясь в геном хозяина. Кроме этого, можно предположить, что в клетках определенного типа, таких, как СКК, В- и Т-лимфоциты, где индуцируются физиологические разрывы, эДНКэл также будет субстратом для рекомбинационных событий. Последняя из рассматриваемых нами возможностей использования клеткой эДНКэл связана с дефектами в системах контроля прогрессии клеточного цикла, которую мы наблюдаем в некоторых неотрансформированных клетках. В этом случае при постоянно активированном механизме рекомбинации фрагменты ДНК могут интегрировать в доступные участки генома клетки хозяина без индуцирующего действия ДНК повреждения за счет двойного реципрокного обмена своих концевых гомологий или по механизму генной конверсии с инвазией донорной цепи.

Репаративная рекомбинация осуществляется различными механизмами, протекает в различных вариантах и индивидуально в зависимости от выбора клетки. Нами были проведены эксперименты, позволившие экспериментально показать возможность участия эДНКэл в рекомбинационных событиях на участках поврежденной ДНК или в связи с дефектами в системах контроля прогрессии клеточного цикла. Также нам удалось показать воздействие эДНК на клетки, в которых возникают физиологические разрывы хроматина, связанные с процессом их созревания.

Кроме этого, на основании данных опубликованных работ и результатов экспериментов, проведенных нами (Yakubov *et al.*, 2003, 2007; Хегай и др., 2004; Николин и др., 2006а, б; Rogachev *et al.*, 2006; Likhacheva *et al.*, 2007а, б), были оценены некоторые параметры, связанные с интернализацией эДНК в ядерное пространство соматической клетки.

4.1. Поведение эДНК и происходящие с ней изменения при интернализации в клеточных компартаментах

Собраны вместе экспериментальные данные, характеризующие некоторые качественные и количественные параметры при интернализации в клетку и ядро экзогенных фрагментов ДНК:

– фрагментированная ДНК проникает в клетки культуры клеток человека и млекопитающих с использованием естественного механизма доставки (Holmgren *et al.*, 1999; Bergsmedh *et al.*, 2001; Rogachev *et al.*, 2006; Likhacheva *et al.*, 2007а, б).

– фрагментированная ДНК проникает в клетки культуры эмбриональных стволовых клеток человека (hSSMO) и млекопитающих (мыши) (Likhacheva *et al.*, 2007а, б).

– в низких концентрациях в кровяном русле млекопитающих (мыши) и в культуральной среде фрагменты ДНК размером 6000 п.о. быстро деградируют до фрагментов размером, кратным 1–2 нуклеосомным мономерам (150–300 п.о.) (Rogachev *et al.*, 2006; Likhacheva *et al.*, 2007а, б).

– высокая концентрация эДНК в культуральной среде клеток MCF-7 (100–200 мкг/мл) или в кровяном русле (1 мг на мышь каждые 2 часа в течение 12 часов) ингибирует действие нуклеаз, и часть экзогенных фрагментов поступает в клеточное пространство в недеградированном виде (Rogachev *et al.*, 2006; Likhacheva *et al.*, 2007а, б).

– при высокой концентрации эДНК при добавлении ее в культуральную среду клеток MCF-7 только в нулевой точке (1–2 минуты экспозиции) в ядерном пространстве выявляются нативные фрагменты исходного материала. Далее при анализе эДНК нативные фрагменты с исходным размером в ядерном

пространстве не обнаруживаются (Rogachev *et al.*, 2006).

– в ядерном пространстве клеток культур клеток MCF-7, hSSMO, фрагменты ДНК сшиваются, формируя конкатомеры размером до 10 т.п.о. (Perucho *et al.*, 1980; Lin *et al.*, 1985; Rogachev *et al.*, 2006).

– в ядерном пространстве дендритных клеток человека (CD14-/CD84+) фрагменты ДНК, по-видимому, не формируют конкатомерные структуры в течение 3 часов экспозиции с культурой клеток (Неопубл. данные).

– в межхромосомном пространстве ядер дендритных клеток (ДК) человека может скапливаться фрагментированная ДНК до 0,35 % от гаплоидного генома (Неопубл. данные).

– поступление ДНК в экстрахромосомальное пространство ядер ДК человека на контролируемом промежутке времени, равном 3 часам, имеет два ярко выраженных пика. Этот факт может отражать время оборота цитоплазматических рецепторов, отвечающих за связывание и интернализацию фрагментов эДНК (Неопубл. данные).

– в межхромосомном пространстве ядер клеток аденокарциномы человека MCF-7 может скапливаться фрагментированная ДНК до 2 % от гаплоидного генома (Rogachev *et al.*, 2006).

– скорость обновления фрагментов в ядерном пространстве клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 составляет ~1 % (от гаплоидного генома) в час на протяжении контролируемого отрезка времени (3 часа). Процесс поступления непрерывен, достигает насыщения при количестве интернализированной в ядерном пространстве ДНК около 2 % (от гаплоидного генома). То есть, если размер гаплоидного генома $3,3 \times 10^6$ т.п.о., то 1 % от гаплоидного генома составляет $3,3 \times 10^4 = 33000$ т.п.о. При размере фрагментов 6,0 т.п.о. в межхромосомном пространстве клеток аденокарциномы молочной железы человека может одновременно находиться порядка 11 тыс. экзогенных фрагментов (2 %) (Rogachev *et al.*, 2006).

– скорость замещения хромосомных последовательностей на последовательности эДНК при постоянном росте клеточной культуры MCF-7 на доступных участках хроматина (10 %

генома) (Албертс и др., 1994), составляет 1–2 % в сутки (Rogachev *et al.*, 2006; Yakubov *et al.*, 2007).

– в межхромосомном пространстве ядер эмбриональных стволовых клеток человека hSSMO может скапливаться фрагментированная эДНК до 0,05 % от гаплоидного генома, или 1700 т.п.о. То есть одновременно в межхромосомном пространстве указанного типа клеток может находиться 8000–800 фрагментов размером 200–2000 п.о. (Likhacheva *et al.*, 2007a, b).

– минимальное количество молекул, способных индуцировать checkpoint ответ, составляет порядка 30 молекул, содержащих структуры оцДНК/дуплекс (Lin, Waldman, 2001; MacDougall *et al.*, 2007).

– арест клеточного цикла может продолжаться несколько дней без видимой гибели клеток (Montagnoli *et al.*, 2004).

4.2. Радиопротекторное действие фрагментов эДНК

Классические эксперименты по инъекции смертельно облученным мышам (утратившим собственные кроветворные клетки) взвеси клеток красного мозга или фракции, обогащенной СКК, показали, что в селезенке подопытных животных появляются колонии, каждая из которых является клоном одной стволовой клетки, доставленной в организм при инъекции (Гистология..., 2004). Мы предположили, что если стволовые клетки в принципе способны захватывать эДНК, то инъекция ее в организм смертельно облученным мышам и последующее использование в качестве субстрата для гомологичной рекомбинации в СКК, получивших многочисленные двуцепочечные разрывы, может спасти часть популяции СКК от апоптоза. Спасенные СКК сформируют селезеночные колонии и дадут начало дифференцированным потомкам. При этом восстановленная иммунная система позитивно повлияет на жизнеспособность экспериментальных животных.

В своих экспериментах мы показали, что при правильно выбранном времени доставки экзогенных фрагментов ДНК удается спасти до 80 % экспериментальных животных. Воздействие на СКК осуществляется таким образом, что происходит их спасение, которое наблюдается

по развитию колоний в селезенке, которые представляют собой потомков индивидуальных спасенных СКК.

Мы предполагаем, что радиопротекторное действие фрагментов эДНК основано на участии этих фрагментов в репарационном механизме в качестве субстрата для протекания генной конверсии, при которой двуцепочечные концы, возникшие при индукции двуцепочечных разрывов хроматина ионизирующим излучением, находят гомологичные участки на интернализованных в ядре фрагментах эДНК и восстанавливаются не простым лигированием любых доступных для физического контакта концов, а за счет либо гомологичного спаривания одноцепочечного участка, сопряженного с синтезом ДНК (SDSA), либо за счет гомологичного спаривания двух разорванных концов в одном экзогенном фрагменте (оба механизма описаны в соответствующем разделе). Процесс репарации двойных разрывов, вызванных ионизирующим излучением, протекает крайне быстро. 90 % разрывов репарируется в течение 15 минут от момента нанесения ионизирующего удара. Именно в этот момент существуют реальные условия для помощи клетке в стабилизации генома при помощи доставленных в ядерное пространство фрагментов эДНК. Оба варианта гомологичного обмена характерны для активно пролиферирующих клеток в S-, G2-, M-фазах клеточного цикла.

В покоящихся клетках на стадии G1 репарация происходит вследствие активности гетеродимерного комплекса Ku70/80 и ДНК-РК, осуществляющих сшивку двуцепочечных разрывов простым соединением непосредственно без учета гомологии. Механизм репарации таких разрывов активируется фактором немедленного реагирования иерархической киназой ATM и в последующем ATR и ДНК-РК. Можно полагать, что вариант интеграции экзогенных фрагментов в образовавшуюся брешь, вызванную ДЦР, также имеет место при нахождении эДНК в достаточном количестве в межхромосомном пространстве. Как было сказано выше, такую интеграцию осуществляет фактор Mentas.

Мы полагаем, что нахождение фрагментов эДНК в экстрахромосомальном пространстве дает преимущество для выживания клетки при радиоактивном облучении, а проведенные нами

эксперименты свидетельствуют об участии фрагментов эДНК в спасении СКК при воздействии летальных доз γ -радиации (Yakubov *et al.*, 2003; Likhacheva *et al.*, 2007b) (рис. 3).

Нахождение фрагментов эДНК в экстрахромосомальном пространстве позволяет: а) избежать хаотичного, неконтролируемого, хиазмического сшивания разорванных участков хроматина; б) восстановить функционально корректную последовательность хроматина; в) спасти клетки от аварийного апоптоза.

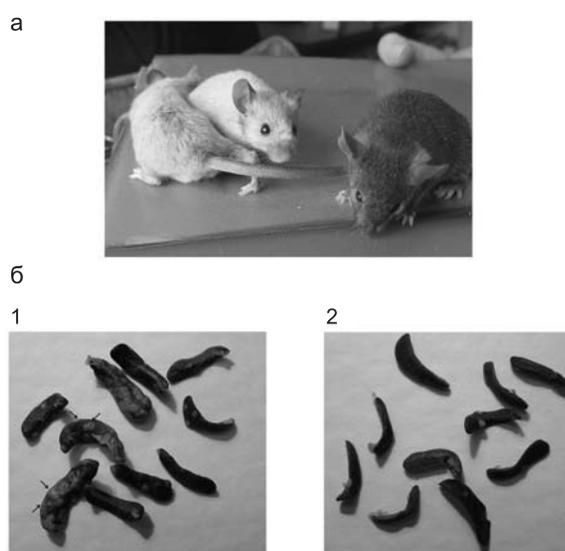


Рис. 3. Влияние фрагментированной эДНК на выживаемость мышей при воздействии смертельной дозы γ -радиации (по: Likhacheva *et al.*, 2007b).

Инъекция смертельно облученным мышам экзогенной фрагментированной ДНК вызывает ярко выраженное радиопротекторное действие. До 90 % опытных животных остаются жизнеспособными на протяжении длительного времени после облучения. Показано, что высокая выживаемость экспериментальных животных после летальной дозы γ -облучения связана со спасением СКК, потомки которых формируют селезеночные колонии, участвующие в восстановлении поврежденной иммунной системы. Предполагается, что радиопротекторное действие обусловлено участием эДНК в качестве субстрата для ГР при репарации двуцепочечных разрывов, вызванных жестким γ -облучением.

а – после летальной дозы γ -облучения и одновременной терапии эДНК выжившие мыши полностью седали (2 мышки слева), теряли фертильность и сохраняли жизнеспособность на протяжении 1,5 лет после воздействия; б – селезенки мышей, подвергшихся сублетальной дозе γ -облучения, при терапии эДНК (1) и без нее (2). Стрелками обозначены селезеночные колонии, появившиеся в результате обработки облученных мышей экстраклеточной ДНК, выделенной из человеческих плацент.

4.3. Лейко- и эритроцитостимулирующее действие фрагментов эДНК. Спасение СКК при воздействии жесткой химиотерапии цитостатиками, образующими межцепочечные сшивки

Эксперименты выполнены на мышах *in vivo* и на человеческих СКК в системе *ex vivo*. Механизм спасения СКК после воздействия кросслинкующих цитостатиков описан в разделе 4.5. Кросслинкующие алкилирующие агенты вызывают самые нежелательные для клетки повреждения – межцепочечные сшивки. В случае, если репаративной системе клетки не удается репарировать все такие повреждения, клетка с неизбежностью вступает на путь апоптотического самоуничтожения.

Два фактора воздействия фрагментов эДНК на клетку важны для организма в целом.

Во-первых, фрагменты экзогенной экстраклеточной ДНК действуют на все стадии созревания предшественников терминально дифференцированных клеток крови во всех зонах костного мозга, тимуса и периферических органов, где идет их созревание. Как известно, существует 3 зоны формирования клонов для Т-лимфоцитов и 4 зоны для В-лимфоцитов. В сумме все зоны созревания единомоментно содержат популяцию клеток в соответствующей фазе зрелости в количестве свыше 10^6 . После воздействия цитостатика клетки либо гибнут, либо им требуется время для завершения репаративных процессов и продолжения созревания до выхода терминально дифференцированных клеток в кровь. Одновременное спасение такого количества клеток-предшественников в результате доставки в ядерное пространство эДНК позволяет быстро восстановить количество периферических форменных элементов крови. Мы полагаем, что именно этим фактом объясняется сильный и быстро развивающийся лейкоцитостимулирующий эффект при воздействии кросслинкующего цитостатика и терапии эДНК. В том случае, когда репарация МЦС проходила без участия эДНК, основная масса предшественников на всех стадиях созревания погибает. И восстановление количества форменных элементов крови начинается с выжившей СКК. При этом требуются время и силы организма для прохождения всех стадий

созревания всех групп предшественников форменных элементов крови.

Во-вторых, в результате попадания в СКК экзогенных фрагментов ДНК происходит активация систем checkpoint, контролирующей прогрессию клеточного цикла. А будучи активированной, эта система запускает механизм ареста клеточного цикла в покоящейся СКК, что определяет невозможность возврата к покоящемуся состоянию. По-видимому, будучи активированной в продвижении по циклу, клетка уже не в состоянии заблокировать каскад событий, связанных с активацией, и покоящаяся до этого СКК начинает делиться. При этом, если фрагменты эДНК каждый раз попадают во внутренние компартменты СКК, то клетка будет без отдыха делиться до того времени, пока стрессовый фактор не будет удален из ее окружения.

На указанные выше процессы, по-видимому, накладывается феномен «вскрытия генома», описанный для СК и предшественников форменных элементов крови на стадии их созревания. Для терминальной дифференцировки стволовых клеток и предшественников на разной стадии зрелости требуются реорганизация хроматина и активация ансамбля генов, контролирующей настоящую стадию созревания (Farzaneh *et al.*, 1982; Johnstone, Williams, 1982; Vatolin *et al.*, 1997). При возникновении межцепочечных сшивок, в общем количестве превышающих возможности репаративной системы клетки или создающих стерические затруднения при репарации, клетка репарирует повреждения, но при этом формируются aberrантные структуры, возникающие в результате несостоятельности клетки корректно репарировать всю совокупность повреждений. И таким образом сохранив свою жизнеспособность и пролиферативный потенциал СК приступает к реорганизации генома и делению. В результате возникают aberrантные структуры хромосом и смертельные для клетки хиазмы. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нахождение в это время в межхромосомном пространстве экзогенных фрагментов ДНК позволяет СК восстановить жизнеспособную структуру хромосом и исправить дефекты некорректной репарации ДЦР, вызванных МЦС. Мы полагаем, что два объединенных и скоординированных во времени и пространстве процесса, а имен-

но: репаративная рекомбинация, связанная с репарацией функциональных разрывов, и репликация при участии эДНКэл – являются факторами, позволяющими выжившей клетке восстановить функциональную целостность генома.

Во всех репаративных процессах, где рекомбинация между эДНКэл и участками хромосом происходит по механизму гомологичного обмена в разных ее вариантах, возможно исправление имеющихся мутаций нуклеотидов или иных ДНК дефектов (делеций, инверсий) (рис. 4).

Следовательно, если клетка была повреждена жестким γ -облучением, или высокодозовой химиотерапией, или находится в состоянии функциональной рекомбиногенной ситуации вследствие индукции разрывов нити ДНК, и мутация, приведшая к изменению фенотипа клетки, находится в определенной близости к такому разрыву, который индуцирует ГР и репарируется с привлечением внешней гомологии, то использование фрагментов эДНК-субстрата в отличие от последовательностей сестринской

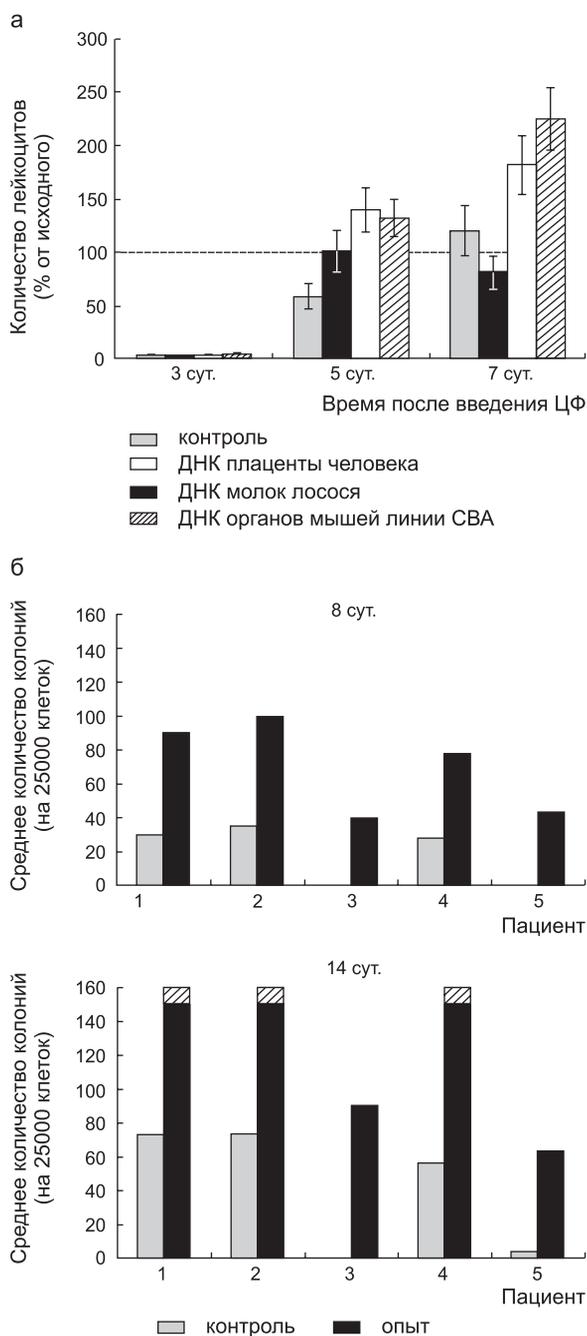


Рис. 4. Стимуляция лейко- и эритропоэза.

а – мышам-самцам линии СВА в течение 6 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили по 50 мкг ДНК различного происхождения, выделенной из молок лосося, плаценты человека и органов мышей линии СВА, в 0,2 мл физиологического раствора. Циклофосфан в дозе 200 мг/кг веса вводили однократно в брюшную полость на второй день после первой инъекции ДНК. Количество лейкоцитов в крови индивидуально подсчитывали у каждой мыши на 3-й, 5-й и 7-й день после введения ДНК. Кровь брали из кончика хвоста. Видно, что на 3-й день после инъекции циклофосфана количество лейкоцитов в крови составляло 5–6 % от исходного. На 5-й день в группе мышей, получавших один циклофосфан, количество лейкоцитов еще не достигало исходного уровня, тогда как у мышей, получавших ДНК, наблюдалось их восстановление до нормы. На 7-й день, когда в группах мышей, получавших ДНК человека и мыши, уровень лейкоцитов превышал исходный более, чем в 1,5–2 раза, в группе, получавшей ДНК лосося, их уровень не изменился по сравнению с предыдущим измерением. Таким образом, экзогенная гомологичная ДНК стимулирует восстановление количества лейкоцитов в крови мышей СВА после однократного введения ЦФ, угнетающего кроветворение.

б – мононуклеарные клетки (МНК) костного мозга человека в течение 1 часа инкубировали при 37 °С с эДНК человека в концентрации 100 мкг/мг. В контроле вместо ДНК в соответствующем количестве добавляли среду для культивирования клеток. На 8-е и 14-е сутки после инкубации проводили оценку числа эритроидных колоний, образовавшихся в культуре клеток. После преинкубации МНК с эДНК регистрируется значительное статистически достоверное увеличение числа генерируемых эритроидных колоний ($p < 0,001$). Наиболее демонстративное повышение числа эритроидных колоний после обработки эДНК человека наблюдается на ранних сроках: на 8-е сутки культивирования, когда число формирующихся эритроидных колоний в опыте превышает количество таковых в контроле в 3–4 и более раз. При использовании модели эритроидного колониобразования действие препарата эДНК человека на поврежденные гемопоэтические предшественники в 40 % случаев носит не количественный, а качественный характер. Этот факт можно объяснить только тем, что нарушения целостности генома, вызванные химиотерапией, которые привели к нежизнеспособности клетки, были репарированы. При этом эДНК явилась тем активным началом, которое позволило предшественникам сохранить (восстановить) жизнеспособность. (Механизм, объясняющий спасение предшественников в результате воздействия фрагментов эДНК, описан в тексте).

хроматиды может способствовать исправлению имеющейся мутации.

Мы полагаем, что привлечение в качестве субстрата для репаративной рекомбинации эДНК будет иметь ряд преимуществ для репаративного процесса и для выживания клетки в целом, связанных с молекулярными особенностями предлагаемого субстрата:

а) фрагменты не несут повреждений, связанных с применением внешнего воздействия;

б) использование фрагментов эДНК, которые являются достаточно мобильными во внутриядерном пространстве, позволяет избежать стерических препятствий при нахождении гомологичных участков между фрагментами и хроматином. В результате этого может восстановиться достаточное количество поврежденных локусов, необходимое для спасения СК от гибели в результате несостоятельности клетки репарировать все поперечные сшивки при МЦС или все ДЦР при γ -облучении. Как следствие восстанавливаются исходные способности стволовой клетки осуществлять цепь последовательных митозов и определять направление терминальной дифференцировки;

г) в тот же самый момент доставленные в ядерное пространство фрагменты эДНК своими двуцепочечными концами активируют СК к постоянному делению, что влияет на скорость восстановления количества форменных элементов крови.

4.4. Замещение мутантных геномных последовательностей за счет естественного механизма гомологичной рекомбинации, осуществляемой по механизму двойного реципрокного обмена найденных концевых гомологий в клетках, дефектных по системам контроля прогрессии клеточного цикла (на примере мутации в гене каспазы 3 клеток MCF-7)

Мутация в гене каспазы 3 клеток MCF-7 приводит к выключению механизмов апоптоза и сбою пролиферативной стабильности клеток, что делает их раковыми. Используя в качестве терапевтического препарата фрагментированную ДНК, выделенную из плацент здоровых рожениц с нормальным геном каспазы 3, мы изменили генотип неотрансформированных

клеток MCF-7 и восстановили нормально протекающий апоптоз. Для реверсивного исправления мутации был использован имманентный клеточный механизм доставки, интернализации в ядро и интеграции в хромосому фрагментов эДНК (рис. 5).

Количество вылечившихся клеток оценивается в целых процентах (3–5 %). Восстановление дефектного локуса произошло вследствие гомологичного обмена между экзогенным фрагментом ДНК и соответствующим хромосомным локусом за счет естественного механизма гомологичной рекомбинации, осуществляемой, по-видимому, по механизму двойного реципрокного обмена найденных концевых гомологий (рис. 2, г).

Мы полагаем, что такой механизм может работать только в клетках с постоянно активированной рекомбиногенной ситуацией и отсутствием checkpoint контроля. Кроме этого, результат анализа литературы и наши данные предполагают, что такое гомологичное замещение возможно только на доступных и, вероятно, транскрибирующихся участках эухроматина.

4.5. Возможность интеграции в реципиентный геном экзогенных фрагментов ДНК в ходе репарации межцепочечных сшивок, вызванных воздействием кросслинквирующих цитостатиков

Действие определенных цитостатических препаратов, используемых при терапии различных типов раков, основано на их свойстве образовывать межцепочечные сшивки в произвольных местах генома. Известно, что одного такого повреждения на клетку при отсутствии системы репарации достаточно, чтобы клетка погибла, вступив на путь апоптотического самоуничтожения. Для клетки губительным оказывается цитостатический удар, при котором образуется 122 кросслинка на клетку. При терапевтической дозе цитостатика в геноме клеток организма образуются до 2000 межцепочечных сшивок (Magaña-Schwencke *et al.*, 1982; Warren *et al.*, 2001; Palom *et al.*, 2002; Niedernhofer *et al.*, 2004).

Репарация кросслинков – жизненно необходимый для клетки процесс. Ключевую роль в выживании клетки играют белки RAD семей-

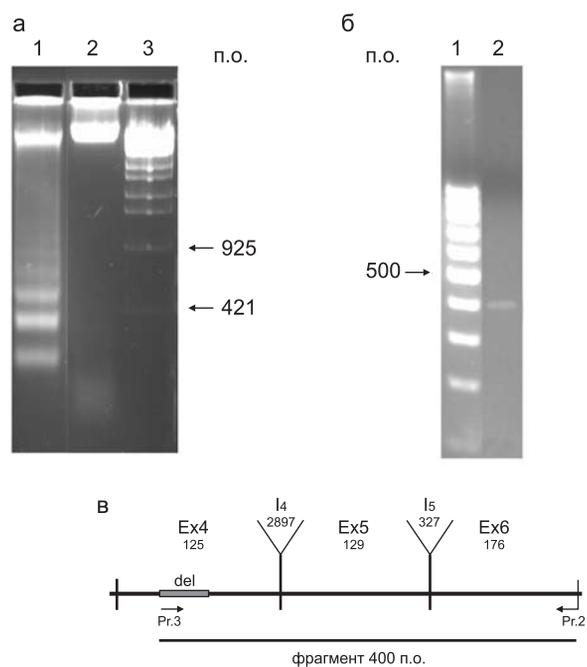


Рис. 5. Исправление дефекта в гене каспазы 3 человека и восстановление фенотипического признака (апоптоза), определяемого этим геном (по: Yakubov *et al.*, 2007).

Клетки аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 несут делецию 47 п.н. в 4-м экзоне гена прокаспазы 3, что приводит к пропуску 4-го экзона при сплайсинге и сдвигу рамки считывания с появлением «преждевременного» стоп-

ства, описанные для дрожжей, и их гомологи у высших эукариот, активирующиеся посредством checkpoint-зависимого ответа клетки на повреждение. При индукции межцепочечных сшивок ответ клетки на стресс может формироваться двумя путями. В одном случае, когда повреждение обнаружено клеткой в ходе репликации, репликативная вилка сталлируется и активируется replication checkpoint ответ. В другом случае при возникновении повреждения в поздней S- или G1-, G2-фазах активируется ДНК damage checkpoint ответ, арестовывающий клеточный цикл и запускающий репаративный процесс. Оба активированных пути предотвращают транзицию клетки в митоз до репарации возникших повреждений (Enoch *et al.*, 1992; Rhind, Russell, 1998; Caspari, Carr, 1999; Lambert *et al.*, 2003). RAD семейство белков требуется для обоих типов checkpoint ответа. При ответе на остановку репликативной вилки RAD3 (ATR) фосфорилирует и активирует Cds1 (Chk2) (Lindsay *et*

кодона в мРНК. Поэтому в клетках MCF-7 практически полностью отсутствует ключевой фермент апоптотического каскада – каспаза 3. Фенотипически делеция в гене прокаспазы 3 проявляется в том, что при рецептор-опосредованном апоптозе наблюдается конденсация ядерного материала, но не происходит специфической нуклеосомной фрагментации ДНК. Делеция в гене каспазы 3 клеток MCF-7 была использована в качестве маркерного признака.

Было показано, что после культивирования клеток MCF-7 в среде, содержащей фрагментированную ДНК человека, происходит изменение фенотипа клеток и наблюдается появление олигонуклеосомной фрагментации ядерной ДНК при индукции апоптоза ФНО α . а – анализ индукции апоптоза ФНО α клеток MCF-7, инкубированных в присутствии фрагментированной ДНК плаценты человека (1) и без нее (2), (3) – маркер молекулярного веса BssT11 гидролизат ДНК фага λ .

Восстановление функциональной активности фермента связано с исправлением мутации в 4 экзоне гена каспазы 3 клеток MCF-7. Из культуры клеток MCF-7, инкубированной с человеческой ДНК 15 суток, была выделена суммарная РНК. Далее при использовании ОТ ПЦР был амплифицирован участок мРНК, содержащий экзоны 4, 5 и 6, с помощью праймеров 3 и 2 (Pr.3 – непосредственно на район делеции). В результате амплификации был получен искомым фрагмент размером 400 п.н. Выявление этого фрагмента во фракции суммарной РНК означало, что суммарная РНК содержит мРНК гена каспазы 3 с репарированной делецией; б – (1) – маркер молекулярного веса 100 п.н., (2) – продукт ОТ ПЦР; в – схема части гена каспазы 3 с делецией 47 п.н., с указанием положения использованных праймеров.

Полученные в предлагаемом исследовании результаты свидетельствуют о том, что существует путь утилизации экстраклеточной фрагментированной ДНК, включающий естественные механизмы доставки фрагментов в ядро и их ГР с соответствующими локусами хромосом ядра.

al., 1998), тогда как в ходе ответа на повреждение другая иерархическая киназа damage checkpoint RAD9 (ATM) фосфорилирует Chk1 (Walworth, Bernards, 1996; Rhind, Russell, 2000). Показано, что при отсутствии Cds1 (Chk2) блокирование репликативной вилки активирует Chk1.

Обязательным следствием репарации МЦС является индукция ДЦР. Механизм формирования ДЦР при репарации МЦС точно не определен. В работах (Wang *et al.*, 2001; Barber *et al.*, 2005) показано, что в покоящихся клетках (G1- и G2-фазы клеточного цикла) начальный этап репарации возникших межцепочечных сшивок идет за счет активности полимеразы (Rev3), которая способна проходить такое повреждение. На следующем этапе NER может вырезать нуклеотиды второй цепи, формируя при этом ДЦР (Jachymczyk *et al.*, 1981; Miller *et al.*, 1982). Отмечается, что такой же путь репарации характерен и для неделящихся клеток высших эукариот, который, однако, занимает

незначительный удельный вес в общей системе репарации межцепочечных сшивок. Использование клеткой этого пути репарации приводит к появлению нуклеотидных замен («мутаций») в последовательности ДНК в непосредственной близости от точки кросс-линка (сшивки), которые затем закрепляются в ходе репликативного цикла (McHugh *et al.*, 2000).

В активно пролиферирующих клетках, к которым относятся раковые клетки, стволовые клетки разного генеза, клетки волосяных фолликул, клетки различных эпителиев, при индукции поперечных сшивок в молекуле ДНК возникает смертельная для клетки ситуация. Репликативная вилка, которая формируется с частотой порядка одна на 50 т.п.о., наталкивается на стерическое препятствие, которое репликативный ферментативный комплекс не в состоянии преодолеть. Репликативная вилка останавливается. Именно остановка репликативной вилки запускает каскад репаративных событий. Первоначально в непосредственной близости к повреждению на уже реплицированной цепи ДНК возникает ДЦР (Bredberg *et al.*, 1982; Magaña-Schwencke *et al.*, 1982; Dardalhon, Averbek, 1995; De Silva *et al.*, 2000; McHugh *et al.*, 2001; Niedernhofer *et al.*, 2004). Сразу после этого события активируется эксцизионный репаративный комплекс. Специфические эндонуклеазы делают одноцепочечные надрезы в непосредственной близости от сшивки. Гетеродимер XPF/ERCC1 в присутствии репликативного белка А своей 3'-5' экзонуклеазной активностью гидролизует одну цепь ДНК, продвигаясь на большое расстояние от места сшивки (до 700 п.о.), проходя повреждение насквозь (Bessho *et al.*, 1997; Mu *et al.*, 2000). После завершения этих двух стадий репарации, а именно: индукции ДЦР и эксцизионных действий специфических эндонуклеаз, в месте кросс-линка формируется продолжительный одноцепочечный участок и одиночный ДЦР конец (De Silva *et al.*, 2000; Niedernhofer *et al.*, 2004; Barber *et al.*, 2005), структура в высшей степени рекомбиногенная. Одноцепочечная брешь может репарироваться или в процессе матричного синтеза по гомологичной цепи, или с привлечением аппарата ГР. В последнем случае для репарации такого интермедиата клетка использует в качестве субстрата

для ГР последовательность, расположенную на сестринской хроматиде (Kano, Fujiwara, 1981; Bodell, 1990; Dronkert *et al.*, 2000; Niedernhofer *et al.*, 2004). Репарация свободного ДЦР конца, как предполагается, связана с репаративной рекомбинацией, при которой формируется крестовидный интермедиат «куриная лапка» (рис. 6). При этом происходит восстановление репликативной вилки, которое сопряжено со сменой лидирующей цепи.

При множественных межцепочечных сшивках, индуцируемых противораковыми препаратами, немедленно активируется репаративная система клетки. Однако, по-видимому, в этом случае клетка не в состоянии привлечь сестринские хроматиды в качестве субстрата для ГР для всех репарируемых участков кросс-линков. Это связано или с недостаточным количеством репаративных комплексов, или с возникновением стерических препятствий к одновременному синапсису нескольких поврежденных участков с несколькими гомологичными участками. Это препятствует полной репарации всех МЦС и с неизбежностью приводит к апоптозу и гибели клетки. Наиболее важное обстоятельство, демонстрирующее необходимость недефектного субстрата для репаративной рекомбинации, состоит в том, что при использовании в этом случае последовательности сестринской хроматиды генетическая мода клетки остается точно такой же, как и до появления сшивки. То есть, если цитостатический диадукт возник в области гена, мутация в котором привела к неотрансформации клетки, то репарация с использованием эндогенного клеточного субстрата не приведет к генетическому изменению мутировавшего гена. Это означает, что если в геноме были раковые мутации, то при такой репарации они сохраняются. То же относится и к проблеме огомозиготивания раковой клетки, при которой использование эндогенного субстрата для репаративной ГР не приводит к изменению гомозиготного статуса клетки.

Мы полагаем, что при использовании эДНК, несущей немутантные последовательности в качестве субстрата для репаративной ГР, происходящей при репарации межцепочечных сшивок, возможно исправление мутаций, находящихся в зоне активной репарации одноцепочечной бреши и ДЦР конца, являющихся

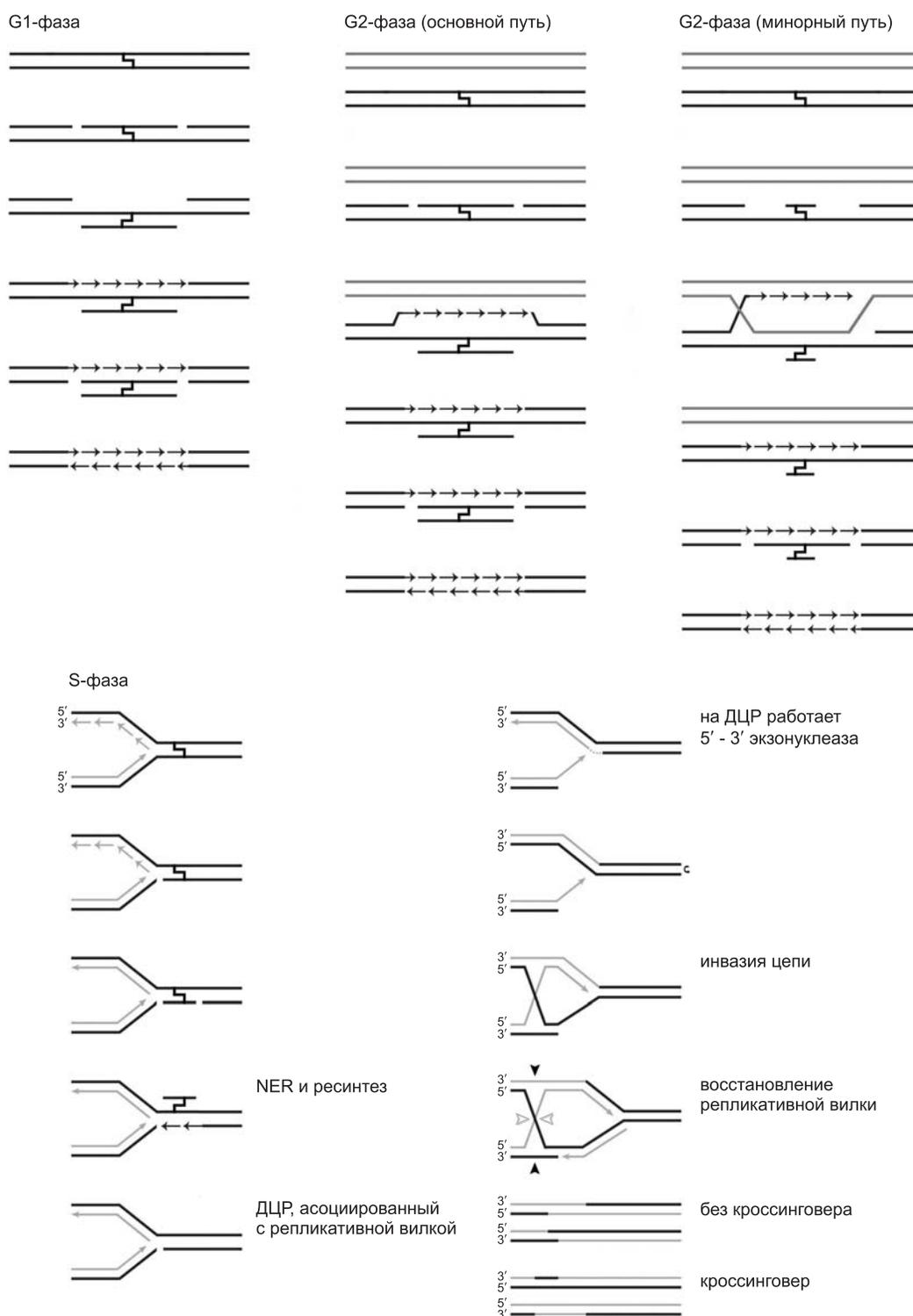


Рис. 6. Пути репарации МЦС в зависимости от фазы клеточного цикла и при участии фрагментов экзогенной ДНК (по: Helleday, 2003; Barber *et al.*, 2005).

G1-фаза репарации МЦС происходит с участием NER без гомологичного обмена. В G2-фазе репарация может проходить с использованием механизма синтеза через повреждения или с участием ГР. В S-фазе клеточного цикла репарация МЦС связана с восстановлением активности репликативной вилки. На завершающей стадии репаративного процесса для освобождения интермедиата, возникшего при репарации единственного ДЦ конца, происходит гомологичный обмен по механизму геной конверсии или в форме кроссинговера.

основными рекомбиногенными абберрантными структурами, формирующимися при репарации повреждения. Одновременно при такой репарации происходит замещение аллелей, что приводит к гетерозиготности клетки. По-видимому, аналогичным образом эДНК воздействует и на здоровые клетки организма, подвергшиеся воздействию цитостатика. В этом случае фрагменты экзогенной терапевтической ДНК, участвуя в репарационных событиях в здоровых клетках, спасают эти клетки от апоптоза, чем способствуют сохранению клеточных популяций различных тканей.

Возможность интеграции эДНК в реципиентный геном при репаративной рекомбинации

в процессе репарации МЦС была изучена на модели мышь/человеческая фрагментированная ДНК. В результате проведенных экспериментов удалось масштабировать интегрировать в геном экспериментальных мышей ДНК человека. В качестве мишени для анализа были выбраны *Alu* повторы человека, которые по своей структуре близки к *BI* повторам мыши, однако в определенной своей части не имеют с ними общей значимой гомологии. При использовании этих участков в качестве ПЦР анализируемой ДНК в геноме экспериментальных мышей были обнаружены последовательности человеческой ДНК. Интеграция в геном мыши, по-видимому, могла произойти двумя путями.

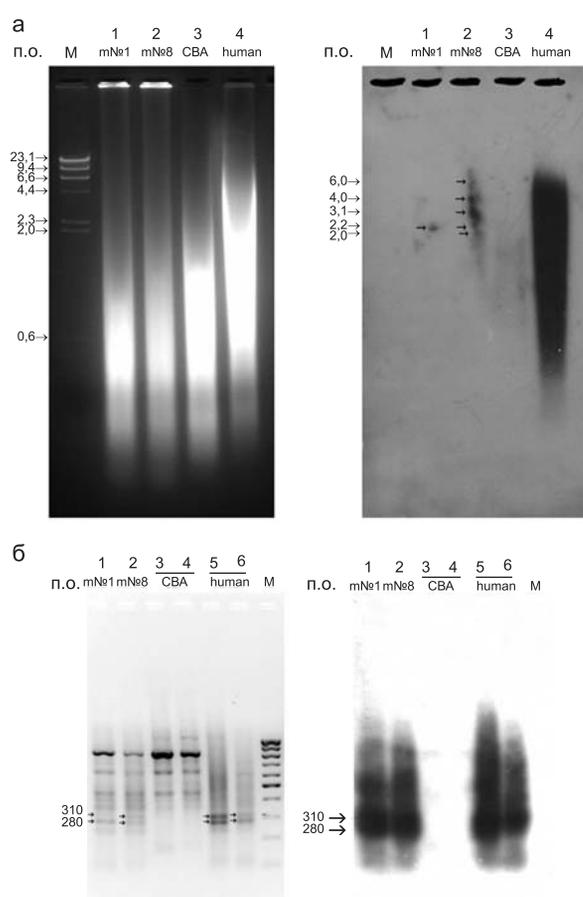


Рис. 7. Интеграция человеческой ДНК в геном взрослых мышей при совместном введении в организм мышей циклофосфана и фрагментов экзогенной ДНК человека (по: Likhacheva *et al.*, 2007a).

В организм экспериментальных мышей парентерально были введены препарат фрагментированной ДНК человека и алкилирующий цитостатик циклофосфамид, индуцирующий поперечные сшивки в молекуле ДНК. Был про-

веден молекулярно-генетический анализ геномной ДНК экспериментальных животных на основе структуры *Alu* повторов человека и гомологичных *BI*-повторов мыши. В результате анализа было обнаружено, что фрагменты человеческой ДНК достигают ядерного пространства клеток трех изученных органов – печени, тимуса, селезенки – и интегрируют в геном мыши. Интеграция экзогенной ксеногенной ДНК приводит к изменению формулы крови и гибели животных. Предполагается, что механизм интеграции связан с репаративными событиями, индуцированными образованием ковалентных межцепочечных сшивок, и, как следствие, с образованием ДЦР при блокировании репликативной вилки.

а – саузерн-блот анализ геномной ДНК экспериментальных мышей № 1 и № 8 на присутствие в ней последовательностей человеческой ДНК. М – маркер молекулярного веса (*Hind*III гидролизат фага λ); 1–4 – *Bam*HI + *Hind*III гидролизаты геномной ДНК: m № 1 и m № 8 – экспериментальных животных № 1 и № 8, CBA – реципиентной линии мышей, human – человека. Левый блок – электрофоретически фракционированная ДНК, гидролизованная *Bam*HI + *Hind*III. Правый блок – геномный блот этого же геля после гибридизации с 32 P меченым фрагментом *Alu* повтора человека. Стрелками для левого блока указаны маркерные фрагменты. Стрелками для правого блока указаны гибридизующиеся фрагменты геномов экспериментальных животных.

б – ПЦР анализ геномной ДНК экспериментальных животных на присутствие в ней последовательностей человеческой ДНК. 1–6 – продукты ПЦР, в которой в качестве матрицы использовалась ДНК: m № 1 и m № 8 – экспериментальных мышей, CBA – реципиентной линии мышей, human – человека; М – маркер молекулярного веса (100 п.о. лестница). Левый блок – электрофоретически фракционированные ПЦР фрагменты, полученные с ДНК экспериментальных и контрольных животных. Правый блок – Саузерн-блот гибридизация этого же геля с ДНК 32 P ПЦР меченого фрагмента *Alu* повтора человека. Цифры слева от блоков (280 и 310 п.о.) указывают на фрагменты, соответствующие двум мажорным ПЦР продуктам, выявляемым в геноме человека. Определение нуклеотидной последовательности показало, что гибридизующиеся фрагменты, полученные в результате ПЦР с ДНК экспериментальных мышей, идентичны соответствующим ПЦР-фрагментам с ДНК человека.

В первом случае интеграция произошла в области, содержащей гомологичные последовательности, относящиеся к классу умеренных повторов мыши *В1*. Было показано, что интеграция в геном мыши возможна только в тот момент, когда происходит репарация aberrантных структур ДНК активированным механизмом рекомбинации. Мы полагаем, что

экзогенные фрагменты ДНК становятся субстратом для ГР при попадании в зону действия рекомбинационной машины, осуществляющей эту репаративную ГР (рис. 7, 8).

Второй вариант возможных событий – это негомологичная интеграция в геном между двумя ДЦ концами, сформированными двумя встречными репликативными вилками, барьер-

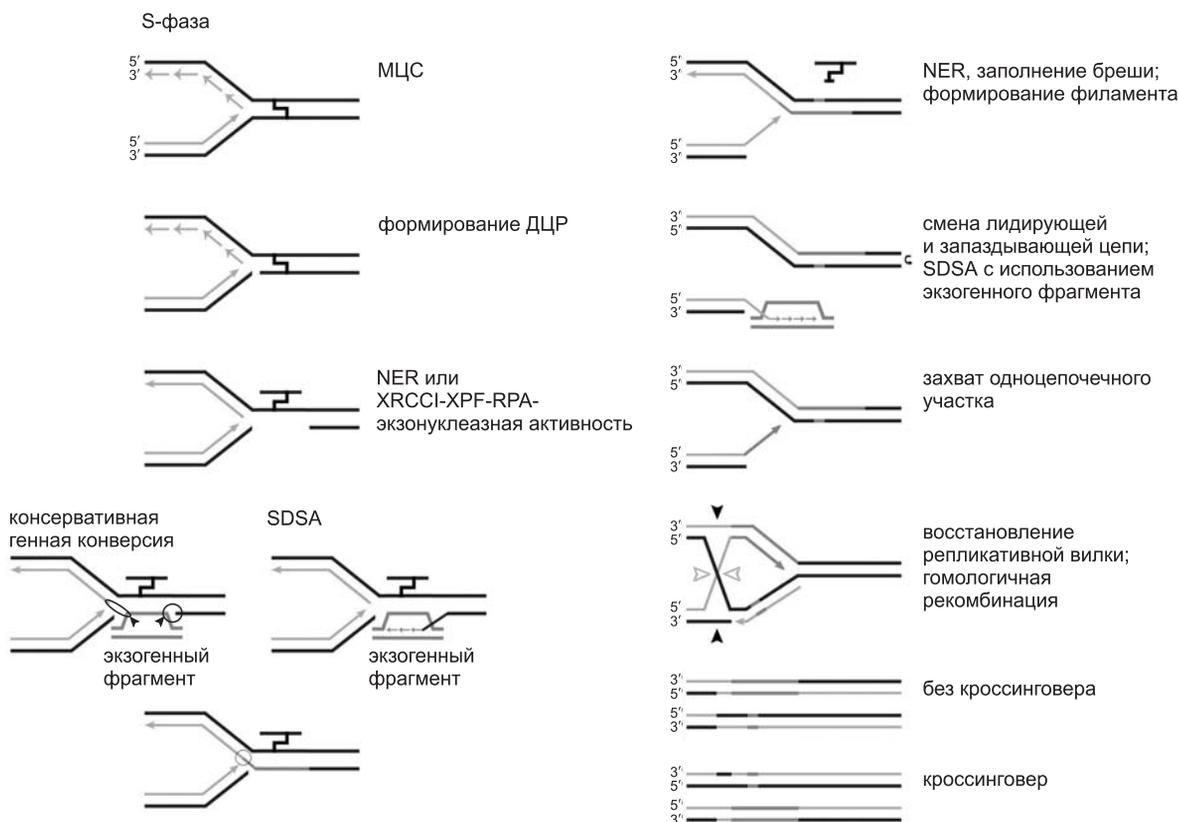


Рис. 8. Репарация МЦС в S-фазе клеточного цикла при участии фрагментов эДНК (гипотетические варианты гомологичного обмена и возможные интермедиаты, формирующиеся при интеграции экзогенного фрагмента ДНК в ДНК хромосомы в сайт репарации межцепочечной сшивки).

В S-фазе клеточного цикла репарация МЦС связана с восстановлением активности репликативной вилки. На завершающей стадии репаративного процесса для освобождения интермедиата, возникшего при репарации единственного ДЦ конца, происходит гомологичный обмен или по механизму геновой конверсии, или в форме кроссинговера. Нами было показано, что интеграция эДНК человека в геном мыши при репарации МЦС осуществляется двумя независимыми событиями, разбитыми во времени. Первое событие происходит в промежуток времени между 18 и 24 часами от момента введения метаболизирующего цитостатика ЦФ, второе событие – между 24 и 48 часами. Обязательным условием интеграции является раздельное введение терапевтической эДНК в первый и последовательно во второй промежуток времени, когда она становится участником первого и второго событий, приводящих к интеграции. Исходя из имеющихся в литературе схем репарации МЦС в S-фазе, мы определили промежуточные продукты репарации, где гипотетически экзогенная гомологичная последовательность может интегрироваться в реципиентный геном. Первое событие представляется как гомологичный обмен, происходящий или неконсервативным SDSA механизмом или консервативным реципрокным обменом между гомологичными участками экзогенного фрагмента и интермедиата, образованного в результате первого раунда NER. Второе событие может быть связано с неконсервативным удлинением филамента единственного ДЦ конца на экзогенной человеческой матрице и спариванием синтезированной цепи с гомологичным, уже находящимся в составе второй цепи ДНК хромосомы участком человеческой ДНК. После осуществления реципрокного обмена и завершения репарации эДНК сохраняется в составе реципиентного генома и существует как единое целое с ним.

ером для которых служил или один и тот же кросс-линк, или два близко расположенных кросс-линка. Понять, как в этом случае происходит полная репарация всего интермедиата, без дополнительных экспериментальных данных не

представляется возможным. Мы полагаем, что оба механизма имеют право на существование, и, по-видимому, концентрация в ядерном пространстве фрагментов эДНК определяет выбор клетки.

Сообщение 2

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕКЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА И ИНДУКЦИИ РЕКОМБИНОГЕННОЙ СИТУАЦИИ ПРИ ПОЯВЛЕНИИ В ЯДРЕ ДЦ КОНЦОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

С.С. Богачев¹, А.С. Лихачева¹, М.А. Шурдов²

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: gorbi@bionet.nsc.ru;

² ООО «Панаген», Горно-Алтайск, Россия

Рассматриваются детали молекулярных событий, происходящих при появлении в клетке двуцепочечных разрывов хромосом или двуцепочечных концов иного происхождения, определяющих индукцию рекомбиногенной ситуации. Систематизируются различные типы воздействий, формирующих ДЦР. Дается детальная характеристика причинных и эффекторных факторов, регулирующих прогрессию клеточного цикла и активирующихся при появлении в ядерном пространстве ДЦ концов различного происхождения.

Введение

Двуцепочечные разрывы хромосомы(ом) или двуцепочечные концы молекулы ДНК, возникшие имманентно или появившиеся в ядерном пространстве вследствие интернализации экзогенных фрагментов ДНК, активируют каскад молекулярных событий, приводящих к тому, что «раздражители (ДК концы)» удаляются из ядерного пространства. В этом принимают участие системы ДНК репарации или происходит нуклеолитическая деградация, если рассматриваются фрагменты ДНК, находящиеся в ядерном пространстве здоровых клеток. Ответ клетки на «раздражитель» зависит от типа воздействия, в результате которого сформировался(ись) ДЦ конец(ы). Он складывается из опознавания возникшего или появившегося «раздражителя», активации сигнального пути, арестующего клеточный цикл до полного удаления «раздражителя» тем или

иным выбранным клеткой путем, и восстановления продвижения по клеточному циклу. Рассматривается судьба фрагментов экзогенной ДНК, находящихся в ядерном пространстве как здоровой клетки, так и клетки при репарации повреждений хроматина.

1. Типы воздействий, формирующих ДЦР или изменяющих структуру хроматина, приводящие к активации сигнальных и репаративных путей клетки

I. ДЦР, возникающие при γ -радиации или вследствие воздействия свободных радикалов.

Если такое повреждение случилось в G1-фазе клеточного цикла, то репарация такого повреждения происходит по пути негомологичного объединения концов (NHEJ). В случае возникновения такого повреждения в S/G2/M фазах активно делящихся клеток репарация проходит по пути ГР с использованием системы

репарации NER или с привлечением механизма NHEJ для клеток в фазах G2 и M.

II. Повреждения, связанные с aberrантной репликацией.

– Остановка репликативной вилки и накопление оцДНК.

При остановке репликативной вилки, связанной с инактивацией факторов Ori репликации или элонгации в связи с ответом клетки на стресс, формируются множественные одноцепочечные участки, которые в своей совокупности могут изменять структуру хроматина высших порядков.

– ДЦР, связанные с остановкой репликативной вилки при МЦС.

При столкновении репликативной вилки с межцепочечной сшивкой происходят ее остановка и активация NER системы, приводящие к формированию ДЦР и активации системы ГР.

– ДЦР, связанные с остановкой репликативной вилки в месте одноцепочечных разрывов, возникающих при ингибировании топоизомеразы I, II.

В этом случае репликативная вилка, натолкнувшись на одноцепочечный разрыв, вызванный ингибированием топоизомеразы, формирует один ДЦ конец молекулы ДНК. Такой тип повреждения возможен только в присутствии репликации. Указанное повреждение приводит к коллапсу (разрушению) репликативной вилки и запускает ГР по механизму сестринского хроматидного обмена. Отмечено, что одно рекомбинантное событие запускает следующее событие или последовательную цепь рекомбинационных событий в том же самом хромосомном локусе (Saleh-Gohari *et al.*, 2005).

III. Изменение структуры хроматина высших порядков, вызванное иными причинами. (Понятие «изменение структуры хроматина высшего порядка» трудно поддается анализу в свете имеющихся экспериментальных данных. В этой связи мы будем считать, что одним из проявлений этого состояния является накопление множественных оцДНК при aberrантной репликации, и будем рассматривать только этот вариант событий, приводящий к активации трансдуцирующей сигнальной системы клетки.)

Имеются экспериментальные данные, демонстрирующие, что обработка клеток агентами, индуцирующими изменения хроматина

(ингибитор гистоновых метилаз, гипотония, обработка хлороквином), приводит к активации трансдуцирующих сигнальных киназ. Возможно, что при таких обработках формируются участки оцДНК так же, как и при aberrантной репликации. Возможно, что как сформированные участки оцДНК могут приводить к изменению структуры хроматина высших порядков, так и наоборот изменение структуры хроматина высших порядков может индуцировать формирование оцДНК.

По-видимому, недавно обнаруженные в структуре хроматина эукариот постоянно присутствующие в геноме покоящихся и пролиферирующих клеток неоднородно распределенные одноцепочечные разрывы могут определять структуру хроматина высших порядков (Székvölgyi *et al.*, 2007). Ники расположены в среднем 1 на 50 т.п.о. и могут являться индукторами рекомбиногенной ситуации в клетке, например в том случае, если активность формирующих их факторов (например топоизомеразы I, II) ингибирована лекарственными препаратами, и ник встречается на пути движения репликативной вилки.

2. ДЦР, являющиеся физиологической нормой и связанные с изменением ансамбля экспрессирующихся генов. Активация систем контроля прогрессии клеточного цикла при индукции физиологических ДЦР

В клетке может существовать рекомбиногенная ситуация, являющаяся физиологической нормой специализированной клетки. Можно выделить как минимум два типа клеток, где показано существование активной системы репаративной рекомбинации, связанной с появлением в клетке функциональных разрывов хроматина.

1. Перетасовка генов иммуноглобулинов и генов TcR.

При созревании T-клеток потомки СКК лимфоидного ряда, предшественники T-лимфоцитов, покидают костный мозг и локализуются в тимусе, где дифференцируются в незрелые CD4-/CD8- двойные негативные (DN) тимоциты. При созревании DN-клеток экспрессия обоих поверхностных маркеров активируется,

и клетки становятся CD8⁺/CD4⁺ двойными позитивными тимоцитами (DP). DN тимоциты могут созревать в 4 независимые популяции, которые представляют прогрессивные степени созревания и дифференцировки, основанные на экспрессии двух поверхностных маркеров CD25 и CD44. CD25-CD44⁺ (DN1) тимоциты представляют собой наиболее незрелые клетки. Далее, созревание тимоцитов проходит стадию CD25⁺/CD44⁻ и на стадии созревания CD25⁺/CD44⁻ (DN3) в клетках происходит реорганизация V, D, J-сегментов β-цепи TcR – V(D)J-рекомбинация, в результате чего формируется разнообразие функционального TcR (Rodewald, Fehling, 1998; Pedraza-Alva *et al.*, 2006). Реорганизация V(D)J-сегментов – также необходимый шаг в созревании В-лимфоцитов при формировании функциональных генов иммуноглобулинов.

Процесс рекомбинации, определяющий этап реорганизации V, D, J-сегментов, осуществляется двумя рекомбиназами RAG1 и RAG2 и связан с формированием ДЦР между сегментами, кодирующими ген TcR и фланкирующими эти сегменты так называемыми сигнальными рекомбинационными последовательностями (Blunt *et al.*, 1995; Bassing *et al.*, 2002). Репарация ДЦР приводит к окончательной дифференцировке тимоцитов и экспрессии функциональных β-цепей TcR, в результате чего образуются CD25⁻/CD44⁻ DN4 тимоциты. Как и любые другие, индуцируемые внешними факторами или сталлированием репликативной вилки ДЦР, индуцированные V(D)J-рекомбинацией, активируют систему контроля прогрессии клеточного цикла, необходимую для завершения репаративного процесса и перехода клеток в митоз. Как оказалось, процесс мониторинга процесса рекомбинации осуществляет p38 MAP киназа. Фермент гиперактивен в DN3 тимоцитах, хотя в DN4 тимоцитах его активность практически отсутствует. Такая высокая активность MAPKp38 ведет к аресту клеточного цикла на стадии DN3 созревания тимоцитов. Как оказалось, активация MAPKp38 ведет к фосфорилированию и накоплению белка p53 и аресту клеточного цикла на стадии G2/M в результате блокирования Rb/E2F комплекса. Инактивация киназы и выход из checkpoint необходимы для дальнейшей дифференцировки тимоцитов (Pedraza-Alva *et al.*,

2006). p38 MAP киназа может определять контроль клеточного цикла другим, p53-независимым путем. Ее активность арестует клеточный цикл в стадии G2/M, как было показано в *in vitro* экспериментах инактивацией Cdc25 фосфатазы, приводящей к накоплению инактивированного Cdc2 и аресту клеточного цикла.

Рекомбинационный процесс, завершающий реорганизацию генов иммуноглобулинов и TcR, осуществляется при помощи NHEJ процесса, при котором экстрахромосомальные фрагменты V, D, J-сегментов β-цепи TcR интродуцируют в определенные хромосомные районы по механизму незаконной рекомбинации. Основные участники незаконной рекомбинации – это комплекс Ku70/80, ДНК-ПК, XRCC4, ДНК лигаза IV, фактор Artemis (Bulavin *et al.*, 2001; Lees-Miller, Meek, 2003; Pedraza-Alva *et al.*, 2006).

В работе (Weinstock, Jasin, 2006) приводятся факты, свидетельствующие о том, что при RAG-генерированных ДЦР в ЭСК мышинных эмбрионов репарация таких ДЦР может проходить двумя путями. Основной путь осуществляется по механизму незаконной рекомбинации с использованием NHEJ-молекулярной машины. При дефектах в этой системе репарации интеграция V, D, J-сегментов β-цепи TcR идет по пути HDR (homology directed repair). Этот факт необходимо принимать во внимание, рассматривая механизмы интеграции эДНК-Кэл в геном клеток, находящихся на стадии индуцированной RAG1 и RAG2 репарации ДЦР, вызвавшей рекомбиногенную ситуацию в клетке. О том, что в момент реорганизации генов иммуноглобулинов или TcR возможна интеграция фрагмента ДНК, оказавшегося в свободном пространстве ядра, свидетельствуют факты, полученные в работе (Reddy *et al.*, 2006). Так, показано, что в результате активности RAG рекомбиназы независимый транспозабельный элемент интегрировал в геном клетки-хозяина. Этот факт свидетельствует о принципиальной возможности репарационной системы, участвующей в созревании генов иммуноглобулинов и TcR, осуществлять интеграцию фрагментов эДНК в геном.

2. Реорганизация генома СК, вступающих на путь дифференцировки.

Существует небольшое количество работ, свидетельствующих о том, что при дифферен-

цировке некоторых типов стволовых клеток и незрелых предшественников форменных элементов крови происходит появление физиологических функциональных одно- или двуцепочечных разрывов, возникновение которых, по-видимому, связано с реорганизацией хроматина и включением нового ансамбля генов, требующихся для дальнейшего созревания клетки.

В работах (Farzaneh *et al.*, 1982; Johnstone, Williams, 1982) была показана связь рибозилтрансферазной активности, обнаруживаемой в дифференцирующейся клетке-предшественнице, с появлением функциональных разрывов в хроматине. Авторы первой работы (Farzaneh *et al.*, 1982) показали обязательное участие ADP рибозилтрансферазы (ADPRT) в дифференцировке мышечных клеток. Одновременно они показали появление в ходе цитодифференцировки одноцепочечных разрывов в ядерном хроматине. Было оценено время и количество разрывов на ядро. Через 20, 30 часов инкубации, после индукции дифференцировки ADPRT, можно было детектировать только единичные разрывы. В точке 42 часа выявлялось 50–100 разрывов, а в точке 56 часов – 100–300 разрывов на геном.

Интродуцированные γ -облучением (300 рад) дополнительные 600 разрывов (что в два раза больше, чем физиологических разрывов) через 92 часа после индукции репарируются такое же время, как и аналогичные, внесенные в культуру через 24 часа после индукции. Однако уменьшение репарируемого количества разрывов прекращается, когда их остается около 300, т. е. столько, сколько определяется физиологических разрывов на это время индукции. Этот факт свидетельствует о том, что в репарации разрывов, индуцированных γ -лучами и функциональных, индуцированных дифференцировкой миобластов, задействованы различные репаративные механизмы.

В другой работе (Johnstone, Williams, 1982) был проведен аналогичный анализ на культуре периферических лимфоцитов крови. Было установлено, что ADPRT активность является наиболее ранней детектируемой активностью при митоген-индуцированной активации человеческих периферических лимфоцитов крови. Ее появление совпадает с быстрым (1–8 часов) восстановлением одноцепочечных разрывов,

присутствующих в незрелых лимфоцитах. Незрелые лимфоциты могут быть стимулированы к дифференцировке различными активаторами, или «митогенами», которые мимикрируют эффект присутствия специфического антигена на индивидуальной клетке. При дифференцировке меняется морфология, инициируется пролиферация и активируются многие эффекторные функции. В экспериментах по седиментационному анализу показано, что при активации дифференцировки происходит быстрое лигирование одноцепочечных разрывов, что приводит к индукции экспрессии новых генов, ответственных за программированную активацию лимфоцитов. Существование ДНК разрывов в незрелых лимфоцитах – неожиданное, интригующее и многообещающее свойство в рамках предлагаемой концепции. В этой работе также установлено, что энзиматический контроль восстановления разрывов ДНК является одним из ранних событий дифференцировки. Изменения в профиле седиментации начинаются через 1 час после добавления индуктора в культуру и достигают пика к 8 часам дифференцировки. То есть через 8 часов индукции периферических лимфоцитов все разрывы ДНК восстановлены, и клетка, по-видимому, претерпела коммитирование.

В цитируемых работах отмечается, что ADPRT участвует в активации ядерных лигаз, которые и ответственны за восстановление разорванных концов хроматина. Однако существуют работы, свидетельствующие о том, что в процессе возникновения и восстановления разрывов может принимать участие другой фермент клеточного метаболизма – ДНК топоизомераза II. Предполагается, что ассоциированная с ядерным матриксом ADPRT участвует в регуляции активности топоизомеразы II (Darby *et al.*, 1985; Заалишвили и др., 2005; Уманская и др., 2005).

Наличие разрывов также изучалось на ЭСК. Было показано, что индукция дифференцировки ЭСК ретиноевой кислотой приводит к драматическому увеличению разрывов ДНК в течение первых трех митозов с последующим восстановлением базового уровня (среднее время клеточного цикла для используемых в экспериментах культуры клеток OTF9-63 составляет 12–14 часов и для культуры НМ-1 – 24–26

часов) и сохранением его на протяжении 10 и более делений без видимых дефектов в клеточной культуре. Важно отметить, что со временем появления функциональных разрывов в геноме совпадает время появления максимального количества сестринских хроматидных обменов, что является свидетельством активации рекомбинационной ситуации в клетке вследствие появления функциональных разрывов ДНК, связанных с программной реорганизацией генов при дифференцировке (Vatolin *et al.*, 1997).

3. Опознание повреждения (ДЦР, оцДНК), активация систем трансдуцирующих киназ и процессинг концов поврежденной молекулы ДНК

В клетке существует несколько общеклеточных факторов, определяющих появление повреждения (такого, как ДЦР или оцДНК) и сигнализирующих о нем.

Активация иерархических киназ ATM, ATR, ДНК-ПК, относящихся к семейству фосфатидилинозитол-3-киназа зависимых киназ (PIKK), индуцирует каскад событий, являющихся ответом клетки на ДЦР, сталлирование репликативной вилки и общее изменение структуры хроматина высшего порядка, т. е. на стрессы, связанные с грубыми нарушениями структуры хроматина, которые требуют обязательного внимания клетки и репарации. Три типа трансдуцирующих киназ взаимозаменяемы, но проявляют большую специфичность при различных типах повреждений.

Главным событием, манифестирующим появление ДЦР и свидетельствующим об активации репаративной системы клетки, является фосфорилирование ATM протеинкиназой серина 139 С-конца гистона H2AX (γ -H2AX) на участке в несколько мегабаз по разные стороны от ДЦР. Далее в результате каскада фосфорилирования последовательной цепи субстратов этой киназой происходит активация комплекса метаболических путей, контролирующих клеточный цикл. В результате активации этих путей происходит арест клеточного цикла в контрольных точках G1-S, S intra, G2-M. В течение времени ареста повреждение репарируется или клетка входит в апоптоз. Если причиной остановки клеточного цикла явились ДЦР, то они репарируются с использованием

механизма либо гомологичной рекомбинации, либо негомологичной сшивки ДЦ.

К наиболее важным событиям при возникновении ДЦР относится автофосфорилирование, активация ATM киназы, которое происходит в течение нескольких минут после появления ДЦР (Peterson, Cote, 2004; Scott, Pandita, 2006). ATM активируется путем автофосфорилирования в большом количестве стрессовых для клетки ситуаций. К таковым относятся различные повреждения ДНК и глобальная реорганизация хроматина, вызванные как физиологическими причинами, так и внешним воздействием. Активации ATM предшествует ряд сенсорных событий, определяющих факт появления ДЦР. Определены несколько факторов, как предполагается, являющихся сенсорными молекулами возникшего ДЦР.

MRE11S комплекс (Nbs1 для млекопитающих) (Grenon *et al.*, 2001) в форме тримера, сформированного MRE11S и Xrs2, объединенных через цинковый якорь с N- и С-концом RAD50, немедленно связывается и удерживает вместе два конца разрушенного дуплекса (Ratray *et al.*, 2001). Нуклеазная активность MRE11S очищает возникшие концы разорванного дуплекса от аддуктов различного происхождения, появившихся в процессе формирования повреждения. 3'-5' экзонуклеазная активность фактора гидролизует одну цепь ДНК, формируя одноцепочечный участок, являющийся субстратом для RPA и RAD51, образующих филамент.

Активность фактора hMOF также предшествует активации ATM. Этот фактор является гистоновой ацетилтрансферазой, которая ацетирует лизин 16 гистона H4 в месте возникшего ДЦР. Он физически взаимодействует с ATM, ацетилируя субъединицы фермента, что приводит к автофосфорилированию и активации ATM (Gupta *et al.*, 2005).

Фактор TIP60 также является гистоновой ацетилтрансферазой. Он ацетирует коровые гистоны H2A, H3, H4 в месте возникшего ДЦР. Показано, что TIP60 формирует стабильный комплекс с ATM и в ответ на повреждение активирует ATM ее прямым ацетилированием (Yamamoto, Horikoshi, 1997; Kimura, Horikoshi, 1998; Ikura *et al.*, 2000; Sun *et al.*, 2005).

Указанные комплексы являются первыми сенсорами возникшего ДЦР. По-видимому,

под их воздействием (ацетилирование коровых гистонов в месте разрыва) происходит формирование структуры хроматина, которая опознается АТМ. Одновременно происходит ацетилирование АТМ, приводящее к разрушению неактивного димера фермента и автофосфорилированию АТМ.

Помимо такого пути в клетке может существовать параллельный независимый путь активации АТМ и всех следующих за этим событием процессов. Предполагается, что возникшие ДЦР или образовавшаяся оцДНК запускают изменения в архитектуре хроматина высших порядков, что приводит к глобальной общеклеточной активации всех молекул АТМ киназы (Ваккенист, Кастан, 2003; Peterson, Côté, 2004). Было обнаружено, что формирование даже нескольких ДЦР на одно ядро приводит к ацетилированию и автофосфорилированию практически всего набора клеточных АТМ. Маловероятно, что одно или несколько повреждений приводят к мгновенному опознаванию и активации тысяч клеточных молекул АТМ. Было высказано предположение, что ДЦР разрушает топологию организации хроматина высших порядков, и такие изменения в структуре хроматина сигнализируют АТМ, что приводит к ее активации. В подтверждение этой гипотезы было показано, что обработка клеток агентами, индуцирующими изменения хроматина, приводит к активации АТМ даже в отсутствие ДЦР. Эти факты говорят о возможном существовании в клетке интегрального механизма, который позволяет клетке выжить в ответ на повреждение и представляет собой молекулярную машину, осуществляющую мониторинг структуры хроматина высших порядков и активирующую первые сенсорные молекулы, определяющие ДЦР (Peterson, Côté, 2004).

Как уже было сказано, АТМ протеинкиназа при возникновении ДЦР автофосфорилируется, в чем ей помогают две ацетилтрансферазы, hMOF и TIP60, которые непосредственно взаимодействуют с киназой, активируя ее прямым ацетилированием. В результате этого события димерная неактивная форма фермента диссоциирует, и киназа активируется (Scott, Pandita, 2006). Немедленно, в интервале нескольких минут после активации, АТМ фосфорилирует С-концевой серин 139 гистона H2AX на участке

до 2 млн п.о. (Rogakou *et al.*, 1999). Позднее происходит активация эффекторных молекул checkpoint. Для активации систем checkpoint необходимо взаимодействие АТМ с комплексом-застежкой (clamp) RAD17-9-1-1 (Cortez, 2005; Jiang, Sancar, 2006). Репарация ДЦР связана с концентрацией в месте разрыва репаративных факторов. Считается, что две группы факторов локализуются в месте повреждения. Первая группа не зависит от модификации гистона на огромных промежутках от точки разрыва и является сенсорной, формирующей сигнал о появлении ДЦР. К ней относятся Nbs, BRCA1, 563bp1, MRE11. Вторая группа факторов локально концентрируется в месте разрыва и формирует фокусы, различимые в световом микроскопе. К этой группе относятся многочисленные репаративные белки, являющиеся мишенью для трансдуцирующих киназ. Известно, что 90 аминокислот BRCT являются мишенью для АТМ/ATR фосфорилирования, и что этот модуль широко представлен у ДНК репарирующих факторов. Предполагается, что взаимодействие γ -H2AX фосфосерина через BRCT-домен может способствовать стабилизации связывания факторов репарации в участках, примыкающих к разрыву (Peterson, Côté, 2004). Отмечено, что в области формирования репаративных фокусов концентрируются факторы ремоделирования хроматина, один из них, Ino80, концентрируется в области повреждения. Показано, что локализация Ino80 не затрагивает участок ДНК непосредственно в месте разрыва, где формируется RAD51 филамент. Локализация комплекса Ino80 зависит от фосфорилирования гистона γ -H2AX и свидетельствует о его необходимости для репаративного процесса (Symington, 2005).

Одновременно АТМ фосфорилирует несколько клеточных субстратов, определяющих арест клеточного цикла и направление репарации ДЦР. Основными мишенями АТМ являются: p53, ATR, c-Alb, Chk1, Chk2, RPA, BRCA1, BRCA2, NF-rB/I κ B α , β -адаптин.

ATR протеинкиназа активируется при нарушениях, связанных с остановкой репликативной вилки и появлением одноцепочечных участков. Этот фермент в комплексе с ATR interaction protein (ATRIP) направляется к одноцепочечному участку, покрытому RPA белком,

и аккумулируется в этом районе (Cortez *et al.*, 2001, 2004; Zou, Elledge, 2003). ATR киназа играет центральную роль в клеточном ответе на несколько типов повреждения ДНК, обнаруживаемых в S- и G2-фазах клеточного цикла, включая aberrантные интермедиаты репликации, формирующие оцДНК и ДЦР, связанные с действием эксцизионных комплексов или возникающие при сталлировании репликативной вилки. ATR активируется при формировании оцДНК в ответ на возникшее повреждение или блокирование репликации. оцДНК опознается и покрывается связывающим белком репликации A – RPA. Среди мишеней ATR можно выделить такие эффекторные белки, как p53 и Chk1. ATR напрямую фосфорилирует RecQ геликазу BLM, которая требуется для привлечения p53, который в свою очередь регулирует экспрессию RAD51 и, следовательно, ГР. Фосфорилирование гистона H2AX ATR приводит к разрушению комплекса оцДНК/RPA и диссоциации полимеразы и RPA, что необратимо изменяет организацию хроматина в сайте сталлированной репликативной вилки и приводит к ее коллапсу (Tibbetts *et al.*, 1999; Guo *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 2000; Ward, Chen, 2001; Cobb *et al.*, 2005; Syljuåsen *et al.*, 2005).

ДНК-РК в комплексе с Ku70/80 участвует в восстановлении двуцепочечных разрывов в непролиферирующих клетках. В делящихся клетках ДНК-РК участвует в передаче сигнала при сталлировании репликативной вилки и формировании одного ДЦ конца, вызванных, например, обработкой камптотецином. При обработке камптотецином активируются две трансдуцирующие киназы: ATR и ДНК-РК. ДНК-РК гиперфосфорилирует RPA2, который является членом гетеротримерного комплекса RPA.

Фосфорилирование RPA2 ДНК-РК зависит от ДЦ конца, сформированного при остановке репликативной вилки в месте, где камптотецин блокировал топоизомеразу I, и вследствие этого возник одноцепочечный разрыв (Sakasai *et al.*, 2006). В норме RPA2 фосфорилируется комплексом циклин/CDK в двух сайтах, и такая форма связывается с Ori репликации. При гиперфосфорилировании происходит присоединение фосфата в 5 дополнительных сайтах RPA2, и эта форма не ассоциируется с Ori. После гиперфосфорилирования RPA2

формирует ATR-зависимые фокусы, связываясь с процессированными концами ДЦР (Vassin *et al.*, 2004).

4. Эффекторные факторы, определяющие прогрессию клеточного цикла

После активации и накопления в клетке большого количества молекул сигнальных киназ происходят фосфорилирование и активация пула эффекторных молекул, которые и определяют арест клеточного цикла и активацию репаративных систем клетки. К этим молекулам относятся эффекторные киназы Chk1, Chk2, MAPKp38 и общеклеточный транскрипционный фактор, онкосупрессор p53. Блокирование продвижения по клеточному циклу проходит разными метаболическими путями в зависимости от индуцирующего фактора и последующей активации клеточного ответа. Наиболее важным следствием активации checkpoint клеточного ответа в свете предлагаемой концепции являются индукция общеклеточной рекомбиногенной ситуации и активация нескольких систем клетки, определяющих ГР в различных ее вариантах и негомологичное объединение разорванных концов молекулы ДНК.

Белок p53. Клеточный цикл управляется комплексами циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ (CDK), где циклин – регуляторная субъединица, а циклин-зависимая киназа – каталитическая. В фазе G1 работают комплексы циклин D / CDK4/6 и циклин E / CDK2, главным субстратом которых является белок Rb. В нефосфорилированном состоянии Rb связывает и выводит из оборота транскрипционный фактор E2F, необходимый для включения генов S-фазы. Когда CDK фосфорилирует Rb, E2F освобождается и клетка продвигается по циклу. В фазе G1 решается дальнейшая судьба клетки: если в ней есть повреждения ДНК, она арестовывается. Остановить или пропустить клетку в следующее деление решают несколько факторов: Chk1, Chk2 и белок p53. p53-метаболический путь ареста клеточного цикла связан с транскрипцией гена *p21 Waf1/Cip1*, который запускается активированным онкосупрессором и белковый продукт которого связывает и ингибирует комплексы циклин/CDK. В результате нефосфорилированный Rb удерживает E2F, и

цикл останавливается. Аналогичный контроль p53 осуществляет в фазах S и G2/M. Гены *GADD45*, *PA26*, *14-3-3-σ* и ген циклина G также активируются белком p53 для ареста, но *p21* превосходит их по силе.

Белок p53 работает как фактор транскрипции, способный включать или выключать разветвленную сеть генов-мишеней в ответ на генотоксический стресс или включать программу апоптоза.

Механизм активации p53 выглядит следующим образом. Работа p53 регулируется преимущественно на уровне белка. Хотя транскрипция гена идет постоянно во всех клетках тела, белок живет только 5–20 минут и не достигает в здоровой клетке высоких концентраций. Время жизни p53 контролируется по принципу отрицательной обратной связи геном *mdm2*. p53 включает *mdm2*, белковый продукт которого связывается с трансактивационным доменом p53, блокируя его функцию и способствуя разрушению. При стрессе, вызванном в том числе и возникшими ДЦР, участки p53 и *mdm2*, ответственные за олигомеризацию, фосфорилируются активированными трансдукционными протеинкиназами ATM и ATR. В результате комплекс p53/*mdm2* разрушается, p53 ускользает от деградации и накапливается в клетках в количествах, необходимых для остановки клеточного цикла и включения программ апоптоза. При активации онкогенов стабилизация p53 наступает вследствие его взаимодействия с белком ARF, который защищает p53 от *mdm2*.

Помимо этого при стрессе работают гистоновые ацетилтрансферазы (p300/CPB, pCAF), которые также модифицируют С-конец p53. Ацетилирование гистонов облегчает переход хроматина гена-мишени в состояние, допускающее его контакт с аппаратом транскрипции, т. е. облегчает активацию p53-зависимых генов. Ацетилирование помогает p53 сосредоточиться в ядре клетки, подавляя его выход в цитоплазму. p53 распознает свои транскрипционные мишени по специфической последовательности нуклеотидов – респонсивному элементу, который влияет на активность промотора. Он состоит из двух фрагментов пентамерных инвертированных повторов, разделенных небольшим интервалом. Связь между повтором и p53 происходит через ДНК-связывающий домен белка.

Этот домен в наибольшей степени подвержен мутациям, которые часто обнаруживаются в опухолях. Степень сродства респонсивных элементов разных генов к ДНК-связывающему домену p53 сильно варьирует, и это сказывается на эффективности включения.

Одновременно p53 участвует в регуляции синтеза белков репарации как транскрипционный фактор (Моргункова, 2005).

Chk1 – эффекторная протеинкиназа, останавливающая прогрессию клеточного цикла воздействием на молекулы, физически регулирующие синтетические процессы в клетке. Фосфорилируется ATR/ATM в сайтах S317 и S345. Фосфорилирование эффекторной протеинкиназы ATR требует участия белка клапсина, который направляет Chk1 к месту повреждения, где уже находится трансдуцирующая киназа, привлеченная комплексом оцДНК/RPA. Арест клеточного цикла Chk1 может активироваться несколькими метаболическими путями и может быть классифицирован как damage checkpoint и replication checkpoint.

Остановка клеточного цикла в ответ на ДНК повреждение осуществляется путем ингибирования способности комплекса циклин/CDK к фосфорилированию Rb, что регулируется Chk1, которая гиперфосфорилирует CDK, разрушая активный комплекс циклин/CDK.

Cdc25 фосфатаза является прямой мишенью для фосфорилирования Chk1. Cdc25 регулирует прогрессию клеточного цикла активацией CDK, которая фосфорилирует Rb, что приводит к освобождению E2F и запуску клеточного цикла. Chk1 фосфорилирует Cdc25 фосфатазу, ингибируя этим ее активность. Отсутствие этого регулятора активности CDK останавливает клеточный цикл в фазах G1-S, S и G2-M (Furnari *et al.*, 1997; Sanchez *et al.*, 1997; Mailand *et al.*, 2000, 2002; Zhao *et al.*, 2002; Sørensen *et al.*, 2003; Syljuåsen *et al.*, 2005).

Существует другой путь активирования точки контроля при выходе из митоза, при котором Chk1 контролирует количество анафазного ингибитора Pds1. Этот фактор запускает сегрегацию хромосом за счет своей деградации, и требуется в большом количестве для ареста клеточного цикла в G2 в результате возникшего ДНК повреждения. Фосфорилирование Pds1 предотвращает его деградацию, приводит к

накоплению и остановке клеточного цикла, предотвращая выход делящейся клетки в анафазу митоза. Принципиальный регулятор клеточного цикла (Sanchez *et al.*, 1999) Chk1 влияет на Ori репликации через Cdc25 фосфатазу. Как уже было сказано, Cdc25 регулирует прогрессию клеточного цикла через активирование CDK (циклин-зависимой киназы), которая, помимо активации Rb/E2F комплекса, принимает участие в активации гексамера MCM2-7 (ДНК геликазы), который входит в пререпликативный комплекс и катализирует плавление цепей в процессе репликации.

Пререпликативный комплекс ORC, включающий Cdc6, Cdt1 и 6 MCM белков, связывается с ДНК в Ori до начала репликации. ATR, Cdc7 (DDK) и CDK2 протеинкиназы фосфорилируют эти факторы пререпликативного комплекса, что приводит к изменению их аллостерической конформации и присоединению Cdc45 в точку начала репликации (Cortez *et al.*, 2004; Forsburg, 2004). Cdc45 присоединяет к Ori ДНК полимеразу и другие факторы репликации и поддерживает комплекс при элонгации (Zou, Stillman, 1998; Aparicio *et al.*, 1999; Tercero *et al.*, 2000; Walter, Newport, 2000; Masuda *et al.*, 2003; Andreassen *et al.*, 2006; Dohrmann, Sclafani, 2006).

Показано, что при возникновении ДЦР, вызванного γ -радиацией, активируются трансдуцирующая киназа ATM, которая фосфорилирует Chk1 и Chk2 протеинкиназы, которые в свою очередь фосфорилируют Cdc25 фосфатазу в многочисленных сайтах, что приводит к Cdc25 деградации (Falck *et al.*, 2001, 2002; Andreassen *et al.*, 2006). В результате поддерживается ингибирующее фосфорилирование CDK2 киназы, что супрессирует связывание Cdc45 с Ori репликации, арестовывая клеточный цикл.

Репликативный checkpoint ответ возникает при появлении и накоплении в клетке оцДНК. Участки оцДНК являются промежуточными продуктами, которые, как предполагается, накапливаются при сталлировании репликативной вилки в большинстве ДНК репарационных процессов. Другая возможность возникновения оцДНК связана с остановкой репликативной вилки, при которой геликаза продолжает работать, что приводит к расхождению цепей, связыванию с RPA и активированию ATR, Chk1 и Chk2 (Byun *et al.*, 2005).

При инактивации Ori репликации элонгация цепей прекращается, и накапливаются aberrantные структуры оцДНК. Существуют несколько метаболических путей, связанных с активностью трансдуцирующих киназ, приводящих к инактивации Ori репликации, накоплению оцДНК и аресту клеточного цикла. Так, ATM фосфорилирует MCM3 в ответ на ионизирующее облучение. ATR фосфорилирует MCM2 в ответ на многочисленные повреждения ДНК, включая сталлирование репликативной вилки. DDK (Cdc7) фосфорилирует MCM2, а CDK фосфорилирует MCM4. ATRIP взаимодействует с MCM7. Для двух факторов, составляющих MCM комплекс, а именно: MCM7 и MCM2, при их инактивации и связанном с этим блокировании активности комплекса показано отсутствие индукции checkpoint сигнала (MCM2 инактивировался при блокировании активности Cdc7, MCM7 удалялся из экстракта прямым истощением на подходящий субстрат). При этом возникает неконтролируемое поведение молекулярных систем S-фазы, связанных с репликацией, что приводит к неполноценной S-фазе и гибели клетки вследствие aberrantного митоза. Дефектные по Cdc7 или истощенные на MCM2 клетки не останавливаются в G1-S прогрессии, но прекращают полимеризацию ДНК в процессе транзиции S-фазы. По-видимому, вследствие дефектного по указанным факторам MCM комплекса активируется незначительное число точек начала репликации и формируется незначительное количество репликативных вилок. Количество возникших при этом оцДНК не позволяет активировать пул ATR молекул, необходимый для индукции checkpoint ответа (Chahwan *et al.*, 2003; Cortez *et al.*, 2004; Montagnoli *et al.*, 2004).

Существует другой вектор супрессии синтеза ДНК с привлечением ATM/ATR-зависимого фосфорилирования нескольких факторов, вовлеченных в поддержание стабильности генома. К ним относятся Nbs1, BRCA1, BRCA2, FANCD2, когезин, SMC1. Фосфорилирование Nbs1 и BRCA1 взаимосвязано и приводит к последовательному фосфорилированию SMC1. Механизм такой супрессии неизвестен, однако известно, что он не определяется ингибированием связывания Cdc45 с Ori репликации (Andreassen *et al.*, 2006). Фосфорилирование

когезина и SMC1, вовлеченных в соединение сестринских хроматид, требуется для супрессии синтеза ДНК после γ -радиации.

Когезия сестринских хроматид устанавливается так, что совпадает с репликацией и требуется для последующей репарации ДНК, осуществляемой за счет ГР. Иными словами, при репликации генерируется соединение сестринских хроматид когезином, что требуется для последующей ГР. Когезины могут перемещаться в сайт повреждения, и когезия сестринских хроматид является важным событием, необходимым для ГР (Andreassen *et al.*, 2006; Potts *et al.*, 2006).

Комплекс MRE11 действует в S-фазе в связи с активацией факторов точки контроля клеточного цикла, индуцируемой повреждением ДНК (Chahwan *et al.*, 2003). Одна из ролей MRE11 комплекса, как уже было сказано выше, – это определение повреждения и удерживание вместе разделенных концов молекулы ДНК. Кроме того, комплекс вовлечен в процессинг ДНК концов, необходимый для формирования продуктивного рекомбинационного субстрата.

Вовлечение MRE11 комплекса в рекомбинацию в S-фазе при активации checkpoint, связанной с повреждением ДНК, предполагает связь механизма рекомбинации и damage checkpoint. Согласно общепринятой концепции, активация систем checkpoint арестует репликацию до репарации повреждения ДНК. Тем не менее существует другая точка зрения, которая предполагает, что механизмы checkpoint активируют рекомбинацию в том случае, когда репликативная вилка встречается с повреждением. То есть Chk1 и Chk2 не арестуют клеточный цикл при аберрантной репликации, но активируют рекомбинацию. Предполагается, что рекомбинация, происходящая в момент репликации, позволяет репликативной вилке пройти повреждение. Игнорирующий ошибки синтез позволяет репликации ДНК происходить при существовании повреждения, при этом повреждения остаются незамеченными мониторингом Chk1 и Chk2 вследствие скоординированной с репликативным синтезом ГР, которая устраняет повреждение [способностью проходить ошибки и повреждения ДНК обладают трансосошибочные полимеразы η (эта), ι (йота), κ (каппа), Rev1, ϵ (эпсилон)]. Синтез через повреждения и ГР

скоординированы во времени и пространстве и предотвращают коллапс репликативной вилки (Andreassen *et al.*, 2006). Предполагаемая модель говорит о том, что вместо ареста репликации и активации репарации как следующего за арестом процесса в точке контроля клеточного цикла активируется рекомбинация и задерживается репликация как следствие активированной рекомбинации. Такая модель объясняет, почему в точке контроля клеточного цикла репликация замедляется, а не останавливается совсем и почему степень замедления увеличивается с дозой повреждающего ДНК агента (Chahwan *et al.*, 2003).

При клеточном ответе на повреждение ДНК в S-фазе клеточного цикла требуются многие компоненты, необходимые для стабилизации репликативной вилки или для возобновления ее движения после сталлирования. Механизм стабилизации репликативной вилки связан с последовательной ассоциацией ДНК полимеразного комплекса с рождающейся цепью ДНК. Восстановление репликативной вилки требует ГР. Chk1, MEC1 (ATR) и RecQ семейство геликаз (BLM) – основные участники стабилизации и восстановления репликативной вилки. RecQ геликаза регулирует формирование структуры Холидея, Mus1-Eme1 эндонуклеазы реорганизуют этот интермедиат. В области сталлирования репликативной вилки формируется одноцепочечный участок, который связывается с RPA. Сформированный комплекс притягивает ATR и, по-видимому, регулирует активность RAD51 рекомбиназы – основного фактора ГР. Кроме того, известно, что ATR непосредственно фосфорилирует BLM. А BLM в свою очередь требуется для привлечения p53, который регулирует экспрессию RAD51 и, следовательно, динамику рекомбинационного процесса (Andreassen *et al.*, 2006).

При продвижении в S-фазе в физиологических условиях в отсутствие каких-либо внешних воздействий, приводящих к экзогенному повреждению ДНК или воздействию на репликацию, Chk1 может восстанавливать сбивтый ритм репликационного синтеза активированием регуляторных белков, таких, как, например, Cdc25. Так, было показано, что ATR и ATM контролируют старт репликации через свои мишени Chk1, Chk2, Cdc25 в отсутствие каких-

либо повреждений ДНК и внешнего влияния на репликацию (Marheineke, Hugi, 2004; Shechter *et al.*, 2004). Физиологическая регуляция Chk1 находится под контролем клапсина и RAD1/RAD9/Hus1 комплекса, которые направляют фактор к участку оцДНК, покрытому RPA, что предполагает, что репликация сама по себе генерирует ошибки, которые сигнализируют checkpoint машине. Возможно, что Chk1 требуется для ограничения активности CDK или других факторов репликации, сверхактивность которых приводит к формированию aberrантных ДНК структур. Так, инактивация Chk1 в физиологически здоровых клетках истощением на гомологичный субстрат приводит к быстрой (в течение 1 часа) активации ATR и быстрому и сильному фосфорилированию ATR мишеней в S-фазе, что ассоциировано с усилением ДНК репликации, массовой индукцией оцДНК и формированием разрывов цепи. Следствием инактивации Chk1 является стабилизация Cdc25 фосфатазной активности и гиперактивация CDK, что приводит к повышенному присоединению к хроматину ключевого репликативного фактора Cdc45. Следствием этого являются появление большого числа несанкционированных активированных Ori репликации и формирование большого количества оцДНК. Такая aberrантная структура связывается с RPA, и такой комплекс привлекает ATR, молекулы которой в свою очередь активируют другие системы подавления избытка репликации. Вероятно, что Chk1 требуется в процессе нормальной S-фазы для исключения aberrантного увеличения инициации ДНК репликации, что предотвращает появление потенциально опасных ошибок (Syljuåsen *et al.*, 2005).

Chk2 (RAD53, Cds1) – вторая эффекторная киназа, регулирующая прогрессию клеточного цикла. Chk2 фосфорилируется комплексом MEC1 (ATR) / RAD9 (ATM) в ответ на повреждение молекулы ДНК и при активации индуцирует арест клеточного цикла. Chk2 (RAD53) отслеживает стабильность репликативной вилки. Так, активированная в митозе Chk2 арестует цикл гиперфосфорилированием CDK1 киназы. CDK1 принимает участие в ДНК репликации, связываясь с факторами Ori через киназный домен. Активность эффекторной киназы важна для старта репликации и элонгации ДНК в та-

кой же степени, как и MCM2-7 и Cdc7 (DDK). Предполагается, что фермент контролирует начало репликации тем, что регулирует количество ненуклеосомных растворимых гистонов, деградируя их избыток, тем самым поддерживая функциональную структуру хроматина в Ori репликации (Dohrmann, Sclafani, 2006).

Chk2 также арестовывает клеточный цикл в ответ на повреждение в митозе, фосфорилируя протеинкиназу Dun1, фосфатазу Cdc14, которая блокирует выход из митоза. Основной контроль клеточного цикла осуществляется за счет регулирования активности Cdc5 киназы. Фосфорилирование Chk2 Cdc5 приводит к деградации митотического циклина и выходу клетки из митоза (Sanchez *et al.*, 1999).

В ответ на возникшее повреждение ДНК в митозе две эффекторные киназы, Chk1 и Chk2, действуют параллельно через Pds1 и Cdc5, предотвращая вход в анафазу и выход из митоза (Sanchez *et al.*, 1999).

Активность checkpoint киназ требуется для поддержания активности CDK1 (Cdc28).

Обе киназы, Chk2 и Chk1, предотвращают активацию Cdc2/Cdc13 комплекса, поддерживая фосфорилирование tyr15 Cdc2.

Отдельно хочется отметить активацию систем клеточного ответа на МЦС. При возникновении межцепочечных сшивок клетка отвечает активацией двух механизмов контроля прогрессии клеточного цикла в зависимости от фазы цикла, в которой появилось повреждение. При нахождении клетки в S-фазе в ходе репликации checkpoint ответ активируется при остановке репликативной вилки, что предотвращает транзицию клетки в митоз. При возникновении повреждения в G1-, поздней S-, G2-, M-фазах активируется ДНК damage checkpoint, арестовывающий клеточный цикл в этих фазах клеточного цикла (Enoch *et al.*, 1992; Rhind, Russell, 1998; Caspari, Carr, 2002).

G1 остановка представляет собой контрольную точку в ходе клеточного цикла, которая дает время для репарации сшивки NER. В отсутствие этого checkpoint клетки начинают репликацию с нерепарированным повреждением, что приводит к активации репликационной точки контроля прогрессии клеточного цикла, индуцируемой Cds1 (Chk2). В этом случае репарация осуществляется комбинацией NER и ГР.

При возникновении повреждения в поздней S-, G2-, M-фазах также активируется damage checkpoint ответ и также происходит арест клеточного цикла. В этом случае активированные системы NER и ГР осуществляют репарацию повреждения. При индукции обоих типов checkpoint ответа происходят фосфорилирование и активация белков RAD семейства.

При остановке репликативной вилки активируется RAD3 (ATR) киназа, которая фосфорилирует и активирует эффекторную киназу Cds1 (Chk2) (Lindsay *et al.*, 1998). При возникновении повреждения в фазе покоя активируется иерархическая киназа damage checkpoint RAD 9 (ATM), которая фосфорилирует Chk1 (Walworth, Bernards, 1996; Rhind, Russell, 2000). В ходе индукции checkpoint ответа активируются факторы, определяющие основные пути репарации, к которым относятся белки RAD семейства для дрожжей и их аналоги у высших млекопитающих (RAD1, RAD3, RAD9, RAD17, RAD26, и RAD1) (Lambert *et al.*, 2003). RAD3 и RAD26 существуют как комплекс, который является аналогом ATR высших эукариот и передает сигнал по иерархической лестнице в ответ на возникшее повреждение за счет липидного киназного мотива (Martinho *et al.*, 1998). RAD1/RAD9/Hus1 белковый комплекс, аналог ATM высших эукариот, генерируется как checkpoint сигнал на возникновение aberrантной (ДЦР) ДНК (Caspari *et al.*, 2000). RAD17 принадлежит к следующему комплексу, который так же, как и у высших эукариот, состоит из 4 небольших субъединиц репликативного фактора С и требуется для ассоциации RAD1/RAD9/Hus1 комплекса с повреждением (Caspari, Carr, 2002). В целом checkpoint ответ на МЦС выглядит следующим образом. В растущей популяции клеток, которые находятся главным образом в G1- (аналогично для G2/M) фазе клеточного цикла, появление МЦС запускает ДНК damage checkpoint ответ, требующий весь набор checkpoint факторов RAD семейства. Активируется иерархическая киназа RAD9 (ATM), которая фосфорилирует Chk1. Арест клеточного цикла в этой фазе цикла дает время для репарации МЦС механизмом NER (для G1) и NER и ГР (для G2/M). После полной репарации клетки возобновляют нормальный цикл и входят в митоз. При отсутствии оперативной

точки контроля в фазе G1 клетки проходят в следующую, S-фазу, где МЦС определяется как блокирование движения репликационной вилки. В результате остановки репликативного комплекса формируются одноцепочечные участки, которые, связывая RPA, активируют RAD3 (ATR). Это запускает Cds1 (Chk2)-зависимую репликативную точку контроля клеточного цикла и весь комплекс репаративных факторов. Репарация в S-фазе требует активности NER системы и привлечения гомологичной последовательности ДНК сестринской хроматиды, необходимой для восстановления репликативной вилки и повторного запуска репликации.

Таким образом, общая схема клеточного ответа, приводящая к аресту клеточного цикла, состоит из следующих основных событий. Возникшее повреждение молекулы ДНК хромосомы клетки опознается сенсорными комплексами, и происходит активация трансдуцирующих киназ. После активации ATM, ATR, ДНК-РК сигнал о повреждении молекулы ДНК передается по цепи, в первую очередь активируя эффекторные молекулы, которые затем активируют метаболические пути, что приводит к аресту клеточного цикла в контрольных точках.

Арест клеточного цикла при ДНК повреждении происходит через активацию эффекторных молекул p53, Chk1, Chk2, MAPKp38. В G1- и G2-фазах арест происходит вследствие ингибирования трансляции генов регулированием активности циклин/CDK комплекса. Арест в M-фазе регулируется другими мишенями checkpoint киназ Pds1, Cdc5, Dun1. В S-фазе клеточного цикла происходит ингибирование репликации в различных фазах ее состояния, что также арестует прогрессию клеточного цикла. При этом формируются участки оцДНК, которые, связываясь с RPA и RAD51, направляют в область aberrантной структуры молекулы ATR, активируя как саму киназу, так и комплекс ферментов, осуществляющих репаративную рекомбинацию. Также при возникновении оцДНК или вследствие репарации одноцепочечного разрыва, или МЦС, или вследствие инактивации Ogi репликации, или сталлирования репликативной вилки, вызванной активацией checkpoint киназ, формируются ДЦ концы молекулы ДНК. Такие повреждения опять приводят к активации трансдуцирующей киназы ATM, и новый цикл,

связанный с появлением повреждения в клетке, накладывается на предыдущий, поддерживая непрерывающийся совокупный ответ клетки до того момента, когда все повреждения не будут репарированы и специфические фосфатазы не восстановят метаболическое спокойствие в клетке. Следовательно, многочисленные переплетенные взаимозаменяемые и накладываются друг на друга метаболические пути, активирующиеся вследствие появления повреждения ДНК, гарантируют возможность их репарации и дальнейшей прогрессии клеточного цикла.

5. Активация систем контроля клеточного цикла эДНК

Существует незначительное количество работ, характеризующих события, происходящие в клетке при попадании в нее фрагментов эДНК, и описывающих, какие пути мониторинга такого события активируются в клетке. В литературе приводятся сведения об активации систем мониторинга прогрессии клеточного цикла в ответ на появление в ядерном пространстве ДНК в форме синтетических олигонуклеотидов, ДНК SV40, апоптозных телец, доставленных в клеточные компартменты (Yakubov *et al.*, 1989; Шестова и др., 1999; Holmgren *et al.*, 1999). Также описываются молекулярные события, происходящие при интернализации плазмидных ДНК искусственными методами (Smith, Berg, 1984; Lin *et al.*, 1985; Thomas *et al.*, 1986).

Предполагается, что три структуры, образующие конец молекулы ДНК, являются индукторами клеточного ответа. К ним относятся оцДНК, тупые ДЦ и соединение одноцепочечного участка и дуплекса. Так, недавняя работа (MacDougall *et al.*, 2007) свидетельствует о том, что интродуцированная в клетку кольцевая молекула ДНК с отожденным в специфическом месте праймером активирует ATR зависимый checkpoint ответ. Показано, что фосфорилирование Chk1, индуцируемое M13 оцДНК, требует присутствия оголенного соединения оцДНК и дуплекса. Подобно повреждению хроматина, ассоциированная с праймером ДНК фага M13 индуцирует Chk1 фосфорилирование посредством механизма, зависящего от ATRIP и других регуляторов активности ATR, таких, как RPA, RAD1, TopBP1, клапсин.

Существует несколько работ, свидетельствующих об активации checkpoint ответа клетками при интернализации в ядро синтетических олигонуклеотидов (dA)₇₀ – (dT)₇₀. Происходящая при этом индукция систем контроля клеточного цикла в отсутствие каких-либо повреждений геномной ДНК или aberrантной репликации свидетельствует о том, что структура синтетических спаренных олигонуклеотидов, по-видимому, мимикрирует интермедиаты, возникающие при aberrантной репликации или при репарации повреждения геномной ДНК. Гибридованная ДНК синтетических праймеров может находиться в нескольких формах, представленных как тупые ДЦ концы, оцДНК, переходящие в дуплекс, и крестообразные формы. По-видимому, с образованием различных структур, особенно важными из которых являются ДЦ концы и участки соединения оцДНК и дуплекса, связана активация двух трансдуцирующих киназ, а именно ATM и ATR. Предполагается, что активацию ATM запускают ДЦ концы, присутствующие в смеси, тогда как ATR активируется под влиянием участка соединений оцДНК и дуплекса (Yoo *et al.*, 2004, 2006; Zou, 2007).

Во всех работах, анализирующих молекулярные события, происходящие при интернализации ДНК, указывается на тот факт, что оцДНК не вызывают активации контролирующей систем клетки (Kumagai, Dunphy, 2000).

Проведенный анализ минимального количества молекул, способных индуцировать checkpoint ответ, показал, что порядка 30 молекул, содержащих структуры оцДНК/дуплекс соединения, активируют достаточный checkpoint ответ, необходимый для определения уровня фосфорилирования Chk1 (MacDougall *et al.*, 2007).

Другая работа, анализирующая молекулярные события, происходящие при интернализации экзогенной ДНК в клетку, выполненная на культуре клеток, демонстрирует то, что чужеродная ДНК, доставленная в ядро, не может быть проведена в ряду поколений при сохранении активности p53 – эффекторного онкосупрессора, запускающего арест клеточного цикла. Показано, что интеграция чужеродной ДНК при поглощении клетками апоптозных телец возможна только тогда, когда в клетке дефектна

система контроля прогрессии клеточного цикла, определяемая p53. Так, клетки, дефектные по гену *p21 (Cip1/Waf1)* – ингибитору циклинзависимых киназ, способны к переносу экзогенной генетической информации в ряду поколений. Этот факт свидетельствует о том, что интеграция чужеродного материала и сохранение ее в ряду поколений возможны при нарушении контроля прогрессии клетки в митотическом цикле (Bergsmedh *et al.*, 2002).

Из вышесказанного следует, что экстраклеточная ДНК при попадании в ядерное пространство становится естественным индуктором активации иерархических киназ и ареста клеточного цикла. При этом происходит активация репаративной молекулярной машины и ферментативной системы, осуществляющей репаративную рекомбинацию.

В клетке с недефектными системами контроля прогрессии клеточного цикла интеграция эДНК происходить не может. ДНК интегрирует в геном только при нарушениях в молекулярной машине, арестовывающей клеточный цикл (например при неотрансформации клетки) (Holmgren *et al.*, 1999; Bergsmedh *et al.*, 2002).

Остается непонятным, что же происходит с эДНК в ядре здоровой клетки при индуцированной рекомбиногенной ситуации, когда активированы ATR, ATM, Chk1, Chk2 и все их молекулярные мишени, определяющие активацию репаративных процессов.

Из приведенных данных следует, что при количестве молекул эДНК, равном 30, находящемся в экстрахромосомальном пространстве ядра, система мониторинга стрессовых ситуаций клетки остается спокойной. Это значит, что такое количество молекул может составлять то постоянное количество экстрахромосомального материала в ядре, которое является физиологической

нормой. Что происходит с фрагментами экзогенной ДНК при возрастании их количества – остается загадкой. Известно, что они сшиваются один с другим, формируя конкатомерные структуры размером до 10 т.п.о. (Perucho *et al.*, 1980; Lin *et al.*, 1985; Rogachev *et al.*, 2006). Остальные события не изучены, и в литературе отсутствует какая-либо информация об этом.

Мы полагаем, что ДЦР, возникающие в ядре в результате различных событий, являются реперами, определяющими время и саму возможность интеграции в реципиентный геном чужеродной экстраклеточной ДНК. Это связано с механизмами репарации ДЦР, которые привлекают для завершения процесса ГР в разных ее вариантах или негомологичную сшивку концов возникшего повреждения ДНК.

Материалы, рассмотренные в настоящем сообщении, свидетельствуют о том, что в ядерное пространство эукариотической клетки попадает эДНК. Что происходит с этой ДНК – до сих пор остается предметом больших споров. ДЦР различного происхождения активируют репаративные системы клетки, которые используют рекомбинацию для конечной стадии репаративного процесса. Мы предположили, что на этих временных участках экзогенные фрагменты ДНК экстрахромосомальной локализации могут использоваться этими системами в качестве субстрата для гомологичной или незаконной рекомбинации. С другой стороны, если эДНК попадает в ядро клетки, в которой перманентно активирована рекомбиногенная ситуация (клетки, претерпевшие раковую трансформацию), то она также способна интегрировать в реципиентный геном клетки хозяина. Тем не менее механизмы интеграции эДНК различны и зависят от типа повреждения и физиологического состояния клетки.

Сообщение 3

**ОБЩЕКЛЕТОЧНАЯ РЕКОМБИНОГЕННАЯ СИТУАЦИЯ,
ВОЗНИКАЮЩАЯ ПРИ НАРУШЕНИИ СИСТЕМ КОНТРОЛЯ
КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА. ВЛИЯНИЕ ДОСТУПНОСТИ ХРОМАТИНА
НА ИНТЕГРАЦИЮ ФРАГМЕНТОВ ДНК**С.С. Богачев¹, А.С. Лихачева¹, М.А. Шурдов²

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: gorbi@bionet.nsc.ru;
² ООО «Панаген», Горно-Алтайск, Россия

В сообщении приводится краткий анализ некоторых молекулярных событий, определяющих существование постоянно активированной рекомбиногенной ситуации в нетрансформированных клетках. Анализируются возможные варианты интеграции экзогенных фрагментов ДНК в клетках, дефектных по системам контроля прогрессии клеточного цикла.

Введение

Экзогенные фрагменты, доставленные в клетки, дефектные по системам контроля деления, к которым относятся неотрансформированные клетки, могут интегрировать в хозяйский геном без дополнительных воздействий на него. Эта возможность определяется тем фактом, что на фоне дефектных наблюдательных систем, контролирующих арест клеточного цикла, в клетках такого типа постоянно активирована рекомбинационная молекулярная машина. Степень активности, по-видимому, различна для различных ситуаций и связана с тем, какие из молекулярных путей и составляющих их факторов нарушены.

Нарушения в механизме ГР, приводящие к ее неконтролируемой или повышенной активности, негативно влияют на стабильность генома (Tutt *et al.*, 2001; Richardson *et al.*, 2004; Arias-Lopez *et al.*, 2006), что проявляется в повышенной частоте рекомбинационных событий, не подконтрольных системам, определяющим прогрессию клеточного цикла. Таким свойством обладают раковые клетки, дефектные по различным контролирующим процесс ГР генам.

Одним из основных факторов, контролирующих прогрессию клеточного цикла и акти-

вацию репаративных систем клетки, является p53 онкосупрессор. p53 является модулятором ГР, регулирующим транскрипцию *Rad51* гена. Белок RAD51 играет центральную роль в репарации ДЦР механизмом ГР (Baumann, West, 1998; Arias-Lopez *et al.*, 2006). При его участии формируются фокусы в месте ДЦР, в дальнейшем аккумулирующие множественные факторы репарации. Показано, что в раковых клетках, мутантных по гену *p53*, происходит гиперактивация гомологичной рекомбинации, которая связана с гиперэкспрессией *Rad51* (Vispe *et al.*, 1998; Saintigny, Lopez, 2002; Arias-Lopez *et al.*, 2006). Белок p53 физически взаимодействует с *Rad51*, связываясь с респонсивным элементом гена, расположенного в промоторной области, и также регулирует активность гена на уровне транскрипта и белка. p53 в клетках дикого типа ингибирует формирование RAD51 фокусов в ответ на появление ДЦР, тогда как клетки с дефектным p53 теряют способность к репрессии *Rad51* как на уровне гена, так и на уровне мРНК и белка, что приводит к формированию несанкционированных фокусов рекомбинации, не связанных с ДЦР.

Спонтанная гиперрекомбинация показана для раковых клеток, мутантных по BRCA1, BRCA2, ATM, FANС. Спонтанная гиперреком-

бинация, протекающая в продвижении клетки по циклу без контроля checkpoint системами, потенциально запускает нестабильность генома. При этом конверсия генов ведет к потере гетерозиготности аллелей, если происходит между аллелями или приводит к инактивации гена, если происходит между геном и псевдогеном. Показано, что при конверсии генов могут инактивироваться гены контроля клеточного цикла, например, *rb* (Cavenee *et al.*, 1983) и *p53* (Slebos *et al.*, 1998; Tanooka *et al.*, 1998; Abaji *et al.*, 2005).

Отсутствие контроля со стороны checkpoint систем клетки за протекающей рекомбинацией и гиперэкспрессией рекомбиногенных факторов, связанное с дефектами в системах клетки, контролирующей активность репаративной машины, наблюдаемое в раковой клетке, может являться тем условием, которое определяет интеграцию фрагментов эДНК, интернализированной во внутриядерном пространстве в доступные участки хромосом. При этом интеграция может осуществляться двумя независимыми механизмами, или за счет двойного реципрокного обмена концевых гомологий (Li *et al.*, 2001; Yakubov *et al.*, 2007), или вследствие генной конверсии за счет ассимиляции одной из цепей экзогенного дуплекса с гомологичным участком хромосомы (Leung *et al.*, 1997).

ГР, не связанная с ДЦР, может происходить с повышенной частотой в клетках, индуцированных тимидином. Тимидин выводит из оборота пул клеточного dCTP и индуцирует АТМ-зависимое фосфорилирование Chk2 и Nbs1 и АТМ независимое фосфорилирование Chk1 и SMC1. При этом активируется ГР в отсутствие детектируемых ДЦР (Bolderson *et al.*, 2004). Такая ситуация может являться еще одним вариантом состояния клетки, когда возможна интеграция в реципиентный геном экзогенных фрагментов, находящихся в ядре, двумя указанными в предыдущем абзаце способами.

Другим важным фактором интеграции экзогенных фрагментов в геном клетки-хозяина при общеклеточной рекомбиногенной ситуации, возникающей при нарушении систем контроля клеточного цикла, является структура хроматина, имеющая гомологию с экстрахромосомальными фрагментами ДНК. В ранней работе (Lin *et al.*, 1985) было показано, что эффективность

трансформации методом, используемым в работе, при котором задействован механизм ГР, составляет 10^{-6} на клетку. Удивительным оказался тот факт, что только 1 из 10 линий клеток, подвергшихся трансформации, приобрела селективный признак в результате ГР. Авторы сделали предположение, что только определенные районы хромосом могут принимать участие в ГР с интернализированной эДНК, которые предположительно расположены в эухроматине. Более поздние эксперименты демонстрировали тот факт, что checkpoint белки и белки репарации, такие, как RPA, АТМ, АТР, более эффективно концентрируются в поврежденных участках хроматина, которые активно транскрибируются и, следовательно, относятся к области эухроматина генома (Jiang, Sancar, 2006).

Транскрипция потенциальных рекомбинационных сайтов хромосомы является важным условием для интеграции эДНК при репаративной рекомбинации, проходящей по механизму генной конверсии (Schildkraut *et al.*, 2006).

При интеграции с использованием механизма незаконной рекомбинации места интеграции эДНК также не являются случайными, а напрямую связаны с доступностью хроматина в транскрипционно активных районах хромосом или в сайтах репарации ДЦР (Takata *et al.*, 1998; Smith, 2001; Würtele *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2005). При этом для осуществления процесса незаконной интеграции требуется активность ревертазы Mentas. При отсутствии специфических фрагментов экзогенной ДНК, доставленных в ядро клетки, при индукции незаконной рекомбинации в искусственно индуцированный разрыв дуплекса в эукариотическом геноме, в место разрыва могут интегрировать различные последовательности, такие, как сегменты плазмиды, экспрессирующей специфическую эндонуклеазу *I-SceI* в экспериментах по получению уникальных ДЦР, LTR эндогенных ретровирус-подобных частиц, последовательности U2, последовательности микросателлитов. Эти факты означают, что, во-первых, в межхромосомном пространстве одновременно находятся различные свободно расположенные сегменты хроматина, относящиеся к различным определенным классам последовательностей. Во-вторых, они готовы интегрировать в геном по механизму незаконной рекомбинации, и что такой механизм

работает. И в-третьих, наличие ДЦ концов таких свободно расположенных фрагментов ДНК в количестве, соответствующем физиологической норме, не активирует систем ареста клеточного цикла (Lin, Waldman, 2001).

Отмечается, что при выборе партнера для ГР в клетке существует преимущество для участков, расположенных где угодно в геноме, кроме тех, которые расположены вдоль хромосомы в непосредственной близости от ДЦР (D'Anjou *et al.*, 2004). Такое наблюдение предполагает возможность привлечения для ГР партнеров, расположенных во фрагментах экзогенной эДНК.

Таким образом, если в экстрахромосомальном пространстве клетки, в которой нарушены механизмы контроля клеточного цикла и перманентно активирован рекомбинационный механизм, присутствуют экзогенные фрагменты ДНК, то они могут быть интегрированы в геном посредством любого из механизмов, описанных в настоящем сообщении.

Заключение

Если в клетке активирована рекомбиогенная ситуация, вызванная описанными выше событиями, то находящиеся в этот момент времени в экстрахромосомальном пространстве ядра клетки фрагменты экзогенной ДНК становятся субстратом для репаративной рекомбинации. В этот момент времени возможна

массовая интеграция фрагментов экзогенной ДНК в геном клетки хозяина.

В практическом смысле для осуществления процедуры масштабной интеграции эДНКэл в реципиентный геном требуется либо искусственно создать, либо использовать уже существующую в клетке рекомбиогенную ситуацию. При этом наиважнейшим фактором интеграции будет правильно выбранный момент времени, в который эДНКэл должна быть доставлена в ядерное пространство реципиентной клетки. Абсолютная важность временного фактора связана с тем, что различные типы повреждений по-разному индуцируют ответ клетки на стресс. Время активации репаративной молекулярной машины индивидуально и зависит от типа повреждения и момента его возникновения.

Взятые вместе результаты экспериментальных подходов, описанных в литературе, и результаты независимых подходов, выполненных в нашей лаборатории, позволили сформулировать указанную выше концепцию воздействия экзогенной ДНК на соматические клетки высших эукариот.

Мы благодарим Л.А. Якубова за его теорию, которая стала индуктором проделанной работы и формирования приведенной концепции. Работа финансировалась в полном объеме ООО «Панаген».

Список сокращений

ГР – гомологичная рекомбинация
ДНК-РК – ДНК-протеинкиназа
ДЦ конец – двуцепочечный конец
ДЦР – двуцепочечный разрыв
МНК – мононуклеарные клетки
мРНК – матричная РНК
МЦС – межцепочечная сшивка
НК – нуклеиновые кислоты
ОТ ПЦР – обратная транскрипция и ПЦР
оцДНК – одноцепочечная ДНК
СК – стволовая клетка
СКК – стволовая клетка крови
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЦФ – циклофосфан

эДНК – экзогенная ДНК
эДНКэл – экзогенная ДНК экстрахромосомальной локализации
ЭСК – эмбриональная стволовая клетка
ADPRT – ADP рибозилтрансфераза
NER (nucleotide excision repair) – эксцизионная репарация нуклеотидов
NHEJ (non homologous end joining) – негомологичное объединение концов
RPA (replication protein A) – репликативный белок А
SDSA (synthesis dependent strand annealing) – синтез-зависимое спаривание цепей
TcR – Т-клеточный рецептор

Список и краткая характеристика основных факторов клетки, описанных в обзоре

ДНК-ПК – иерархическая протеинкиназа; участвует в восстановлении ДЦР в непролиферирующих клетках; гиперфосфорелирует RPA2, препятствуя его связыванию с Ori репликации.

ATM (у дрожжей RAD9) – иерархическая протеинкиназа семейства фосфатидилинозитол-3-киназозависимых киназ (PIKK) у высших эукариот; индуцирует каскад событий в ответ на ДЦР, сталлирование репликативной вилки, общее изменение структуры хроматина высших порядков.

ATR (у дрожжей RAD3 и MEC1) – иерархическая протеинкиназа высших эукариот; активируется при нарушениях, связанных с остановкой репликативной вилки.

ATRIP – ATR interaction protein – комплекс, необходимый для связывания с одноцепочечным участком, покрытым RPA.

BLM (Sgs1) – RecQ геликаза; требуется для привлечения p53, который регулирует экспрессию RAD51 и, следовательно, динамику рекомбинационного процесса; регулирует формирование структуры Холлидея.

BRCA1 и BRCA2 – сенсор ДЦР.

BRCT-домен – мишень для ATM/ATR фосфорилирования; широко представлен у ДНК, репарирующих белков.

Cdc5 – протеинкиназа; в нефосфорилированной форме способствует деградации митотического циклина и препятствует выходу из митоза; фосфорилируется активированным RAD53 (Chk2).

Cdc7 (DDK) – протеинкиназа; участвует в формировании активного Ori репликации.

Cdc14 – фосфатаза; блокирует выход из митоза дефосфорилированием Cdc5.

Cdc25 – фосфатаза; регулирует прогрессию клеточного цикла через активацию CDK и ДНК-геликазы MCM2-7; гиперфосфорилирование Cdc25 фосфатазы приводит к ее деградации, в результате чего CDK киназа остается фосфорилированной и инактивированной, что приводит к 1) супрессии связывания Cdc45 с Ori репликации, 2) Rb не фосфорилируется, сохраняется Rb/E2F комплекс и клеточный цикл арестовывается.

Cdc45 – присоединяет ДНК-полимеразу и другие репликативные белки на Ori репликации, защищает Ori репликации; в S-фазе находится в активной форме; субстрат для фосфорилирования Cdc 7 (DDK) протеинкиназой; взаимодействует с комплексом MCM.

CDK – циклинзависимая протеинкиназа; в активной форме фосфорилирует Rb, тем самым разрушая комплекс Rb/E2F, вследствие чего фактор транскрипции E2F освобождается и запускает транскрипцию генов S-фазы.

Chk1 – эффекторная протеинкиназа; останавливает прогрессию клеточного цикла

Chk2 (у дрожжей RAD53 и Cds1) – эффекторная протеинкиназа; регулирует прогрессию клеточного цикла.

Dun1 – протеинкиназа; участвует в метафазном аресте в ответ на повреждение ДНК хромосомы.

hMOF – гистоновая ацетилтрансфераза, сенсор ДЦР; физически взаимодействует с ATM, ацетилируя субъединицы фермента, что приводит к автофосфорилированию и активации ATM.

Ku70/80 – гетеродимер; связывает разорванные концы ДНК, удерживая их вместе.

MAPKp38, p38 MAP киназа – активирует арест клеточного при ДЦР, возникших при V(D)J рекомбинации.

- MCM2-7 – ДНК-геликазы; входят в пререпликативный комплекс и катализируют плавление цепей в процессе репликации.
- MRE11, RAD32 (у высших эукариот Nbs1) – сенсор ДЦР, возникающих при физическом повреждении молекулы ДНК; в форме тримера MRE11 / Xrs2 / RAD50 удерживает вместе разорванные концы молекулы ДНК.
- Ori, Ori репликации – участок ДНК, где происходит формирование репликативной вилки и старт движения комплекса белков репликации.
- p53 – фактор транскрипции, способный включать или выключать разветвленную сеть генов-мишеней в ответ на генотоксический стресс или включать программу апоптоза.
- Pds1 – анафазный ингибитор; фосфорилирует Chk1 в ответ на повреждение через MEC1 (ATR), но не RAD53 (Chk2), вследствие чего накапливается в клетке; фосфорилирование Pds1 предотвращает его деградацию; накопление Pds1 препятствует выходу клетки из митоза; деградация Pds1 запускает сегрегацию хромосом.
- RAD1/RAD9/Hus1 комплекс – аналог ATM у высших эукариот.
- RAD3/RAD26 комплекс – аналог ATR у высших эукариот.
- RAD17-9-1-1 – комплекс-застежка, взаимодействует с комплексом RAD1/RAD9/Hus1, необходим для активации систем checkpoint.
- RAD32 – аналог MRE11 у высших эукариот.
- RAD50 и RAD59 – факторы RAD51 независимой рекомбинации.
- RAD51 – рекомбиназа, основной фактор ГР, формирует одноцепочечные филаменты в местах ДЦР.
- RAD53 – аналог Chk2 у высших эукариот.
- RAD54 – осуществляет поиск гомологичных RAD51 филаменту последовательностей по всему геному.
- RAG1 и RAG2 – рекомбиназы, осуществляющие этап реорганизации V, D, J сегментов.
- Rb – ретинобластомный фактор; образует стабильный комплекс с E2F фактором транскрипции.
- SMC1 – требуется для кохессии сестринских хроматид и рекомбинации.
- TIP60 – гистоновая ацетилтрансфераза, сенсор ДЦР; фосфорилирует стабильный комплекс с ATM и в ответ на повреждения активирует ATM прямым ацетилированием.
- γ -H2AX – гистон H2AX, фосфорилированный ATM протеинкиназой по серину 139.

Литература

- Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. *et al.* Молекулярная биология клетки: В 3-х т. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир, 1994. 130 с.
- Гистология, цитология и эмбриология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, С.Л. Кузнецова, Н.А. Юриной. М.: Медицина, 2004. 768 с.
- Заалишвили Г.Т., Цецхладзе З.Р., Маргиани Д.О. и др. ADP-рибозилирование усиливает расщепление петель ДНК в ядерном матриксе // Молекуляр. биология. 2005. Т. 39. № 2. С. 317–320.
- Моргункова А.А. Семейство генов p53: контроль клеточной пролиферации и программ развития организма // Биохимия. 2005. Т. 70. Вып. 9. С. 1157–1176.
- Николин В.П., Попова Н.А., Себелева Т.Е. и др. Влияние экзогенной ДНК на рост экспериментальных опухолей // Вопросы онкологии. 2006а. Т. 52. № 1. С. 66–69.
- Николин В.П., Попова Н.А., Себелева Т.Е. и др. Влияние экзогенной ДНК на восстановление лейкопоза и противоопухолевый эффект циклофосфана // Вопросы онкологии. 2006б. Т. 52. № 3. С. 336–340.
- Тамкович С.Н., Брызгунова О.Е., Рыкова Е.Ю. и др. Циркулирующие нуклеиновые кислоты в крови больных раком желудка и толстой кишки // Биомедицинская химия. 2005. Т. 51. С. 321–328.
- Уманская О.Н., Юдинкова Е.С., Разин С.В., Быстрицкий А.А. Ингибирование ДНК-топоизомеразы II в живых клетках стимулирует процесс незаконной рекомбинации // Докл. РАН. 2005. Т. 405. № 3. С. 419–421.
- Хегай И.И., Богачев С.С., Оськина И.Н. и др. Изменение симптоматики гипоталамического несахарного диабета после воздействия гомологической экзогенной ДНК // Докл. РАН. 2004. Т. 396. № 4. С. 571–573.
- Челобанов Б.П., Лактионов П.П., Власов В.В. Бел-

- ки, участвующие в связывании и поглощении клетками нуклеиновых кислот // Биохимия. 2006. Т. 71. № 6. С. 725–741.
- Шестова О.Е., Андреева А.Ю., Власов В.В., Якубов Л.А. Транспорт комплексов олигонуклеотидов с белками клеточной поверхности в клеточное ядро // Докл. РАН. 1999. Т. 368. С. 264–267.
- Якубов Л.А., Петрова Н.А., Попова Н.А. и др. Роль экстраклеточной ДНК в поддержании постоянства и изменчивости клеточных геномов // Докл. РАН. 2002. Т. 382. № 3. С. 406–410.
- Abaji C., Cousineau I., Belmaaza A. BRCA2 regulates homologous recombination in response to DNA damage: implications for genome stability and carcinogenesis // Cancer Res. 2005. V. 65. № 10. P. 4117–4125.
- Andreassen P.R., Ho G.P., D'Andrea A.D. DNA damage responses and their many interactions with the replication fork // Carcinogenesis. 2006. V. 27. № 5. P. 883–892.
- Anker P. Quantitative aspects of plasma/serum DNA in cancer patients // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. V. 906. P. 5–7.
- Anker P., Jachertz D., Stroun M. *et al.* The role of extracellular DNA in the transfer of information from T to B human lymphocytes in the course of an immune response // J. Immunogenet. 1980. V. 7. № 6. P. 475–481.
- Anker P., Mulcahy H., Chen X.Q., Stroun M. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients // Cancer Metastasis Rev. 1999. V. 18. № 1. P. 65–73.
- Aparicio O.M., Stout A.M., Bell S.P. Differential assembly of Cdc45p and DNA polymerases at early and late origins of DNA replication // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. № 16. P. 9130–9135.
- Arias-Lopez C., Lazaro-Trueba I., Kerr P. *et al.* p53 modulates homologous recombination by transcriptional regulation of the RAD51 gene // The EMBO Rep. 2006. V. 7. № 2. P. 219–224.
- Ayares D., Chekuri L., Song K.Y., Kucherlapati R. Sequence homology requirements for intermolecular recombination in mammalian cells // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 14. P. 5199–5203.
- Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation // Nature. 2003. V. 421. № 6922. P. 499–506.
- Barber L.J., Ward T.A., Hartley J.A., McHugh P.J. DNA interstrand cross-link repair in the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle: overlapping roles for PSO2 (SNM1) with MutS factors and EXO1 during S phase // Mol. Cell Biol. 2005. V. 25. № 6. P. 2297–2309.
- Bärtsch S., Kang L.E., Symington L.S. RAD51 is required for the repair of plasmid double-stranded DNA gaps from either plasmid or chromosomal templates // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. № 4. P. 1194–1205.
- Bassing C.H., Swat W., Alt F.W. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination // Cell. 2002. V. 109. Suppl. P. 45–55.
- Baumann P., West S.C. Role of the human RAD51 protein in homologous recombination and double-stranded-break repair // Trends Biochem. Sci. 1998. V. 23. № 7. P. 247–251.
- Bennett R.M., Gabor G.T., Merritt M.M. DNA binding to human leukocytes. Evidence for a receptor-mediated association, internalization, and degradation of DNA // J. Clin. Invest. 1985. V. 76. № 6. P. 2182–2190.
- Bergsmeth A., Szeles A., Henriksson M. *et al.* Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 11. P. 6407–6411.
- Bergsmeth A., Szeles A., Spetz A.L., Holmgren L. Loss of the p21(Cip1/Waf1) cyclin kinase inhibitor results in propagation of horizontally transferred DNA // Cancer Res. 2002. V. 62. № 2. P. 575–579.
- Bessho T., Mu D., Sancar A. Initiation of DNA interstrand cross-link repair in humans: the nucleotide excision repair system makes dual incisions 5' to the cross-linked base and removes a 22- to 28-nucleotide-long damage-free strand // Mol. Cell Biol. 1997. V. 17. № 12. P. 6822–6830.
- Bhargava P.M., Shanmugam G. Uptake of nonviral nucleic acids by mammalian cells // Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1971. V. 11. P. 103–192.
- Blunt T., Finnie N.J., Taccioli G.E. *et al.* Defective DNA-dependent protein kinase activity is linked to V(D)J recombination and DNA repair defects associated with the murine scid mutation // Cell. 1995. V. 80. № 5. P. 813–823.
- Bodell W.J. Molecular dosimetry for sister-chromatid exchange induction and cytotoxicity by monofunctional and bifunctional alkylating agents // Mutat. Res. 1990. V. 233. № 1/2. P. 203–210.
- Bolderson E., Scora J., Helleday T. *et al.* ATM is required for the cellular response to thymidine induced replication fork stress // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. № 23. P. 2937–2945.
- Bredberg A., Lambert B., Söderhäll S. Induction and repair of psoralen cross-links in DNA of normal human and xeroderma pigmentosum fibroblasts // Mutat. Res. 1982. V. 93. № 1. P. 221–234.
- Bulavin D.V., Higashimoto Y., Popoff I.J. *et al.* Initiation of a G2/M checkpoint after ultraviolet radiation requires p38 kinase // Nature. 2001. V. 411. № 6833. P. 102–107.
- Byun T.S., Pacek M., Yee M.C. *et al.* Functional uncoupling of MCM helicase and DNA polymerase activities activates the ATR-dependent checkpoint //

- Genes Dev. 2005. V. 19. № 9. P. 1040–1052.
- Caspari T., Carr A.M. DNA structure checkpoint pathways in *Schizosaccharomyces pombe* // Biochimie. 1999. V. 81. № 1/2. P. 173–181.
- Caspari T., Carr A.M. Checkpoints: how to flag up double-strand breaks // Curr Biol. 2002. V. 12. № 3. P. 105–107.
- Caspari T., Dahlen M., Kanter-Smoler G. *et al.* Characterization of *Schizosaccharomyces pombe* Hus1: a PCNA-related protein that associates with Rad1 and Rad9 // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. № 4. P. 1254–1262.
- Cavenee W.K., Dryja T.P., Phillips R.A. *et al.* Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma // Nature. 1983. V. 305. № 5937. P. 779–784.
- Chahwan C., Nakamura T.M., Sivakumar S. *et al.* The fission yeast Rad32 (Mre11)-Rad50-Nbs1 complex is required for the S-phase DNA damage checkpoint // Mol. Cell Biol. 2003. V. 23. № 18. P. 6564–6573.
- Cobb J.A., Schleker T., Rojas V. *et al.* Replisome instability, fork collapse, and gross chromosomal rearrangements arise synergistically from Mec1 kinase and RecQ helicase mutations // Genes Dev. 2005. V. 19. № 24. P. 3055–3069.
- Cortez D. Unwind and slow down: checkpoint activation by helicase and polymerase uncoupling // Genes Dev. 2005. V. 19. № 9. P. 1007–1012.
- Cortez D., Glick G., Elledge S.J. Minichromosome maintenance proteins are direct targets of the ATM and ATR checkpoint kinases // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. № 27. P. 10078–10083.
- Cortez D., Guntuku S., Qin J., Elledge S.J. ATR and ATRIP: partners in checkpoint signaling // Science. 2001. V. 294. № 5547. P. 1713–1716.
- D'Anjou H., Chabot C., Chartrand P. Preferential accessibility to specific genomic loci for the repair of double-strand breaks in human cells // Nucl. Acids Res. 2004. V. 32. № 20. P. 6136–6143.
- Darby M.K., Schmitt B., Jongstra-Bilen J., Vosberg H.P. Inhibition of calf thymus type II DNA topoisomerase by poly(ADP-ribosylation) // The EMBO J. 1985. V. 4. № 8. P. 2129–2134.
- Dardalhon M., Averbeck D. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of the repair of psoralen plus UVA induced DNA photoadducts in *Saccharomyces cerevisiae* // Mutat. Res. 1995. V. 336. № 1. P. 49–60.
- De Silva I.U., McHugh P.J., Clingen P.H., Hartley J.A. Defining the roles of nucleotide excision repair and recombination in the repair of DNA interstrand cross-links in mammalian cells // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. № 21. P. 7980–7990.
- Deng C., Capecchi M.R. Reexamination of gene targeting frequency as a function of the extent of homology between the targeting vector and the target locus // Mol. Cell Biol. 1992. V. 12. № 8. P. 3365–3371.
- Dohrmann P.R., Sclafani R.A. Novel role for checkpoint Rad53 protein kinase in the initiation of chromosomal DNA replication in *Saccharomyces cerevisiae* // Genetics. 2006. V. 174. № 1. P. 87–99.
- Dronkert M.L., Beverloo H.B., Johnson R.D. *et al.* Mouse RAD54 affects DNA double-strand break repair and sister chromatid exchange // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. № 9. P. 3147–3156.
- Enoch T., Carr A.M., Nurse P. Fission yeast genes involved in coupling mitosis to completion of DNA replication // Genes Dev. 1992. V. 6. № 11. P. 2035–2046.
- Falck J., Mailand N., Syljuåsen R.G. *et al.* The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis // Nature. 2001. V. 410. № 6830. P. 842–847.
- Falck J., Petrini J.H., Williams B.R. *et al.* The DNA damage-dependent intra-S phase checkpoint is regulated by parallel pathways // Nat. Genet. 2002. V. 30. № 3. P. 290–294.
- Farzaneh F., Zalin R., Brill D., Shall S. DNA strand breaks and ADP-ribosyl transferase activation during cell differentiation // Nature. 1982. V. 300. № 5890. P. 362–366.
- Forsburg S.L. Eukaryotic MCM proteins: beyond replication initiation // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2004. V. 68. № 1. P. 109–131.
- Furnari B., Rhind N., Russell P. Cdc25 mitotic inducer targeted by chk1 DNA damage checkpoint kinase // Science. 1997. V. 277. № 5331. P. 1495–1497.
- García-Olmo D., García-Olmo D.C., Ontañón J., Martínez E. Horizontal transfer of DNA and the «genometastasis hypothesis» // Blood. 2000. V. 95. № 2. P. 724–725.
- García-Olmo D., Ontañón J., García-Olmo D.C. *et al.* Detection of genomically-tagged cancer cells in different tissues at different stages of tumor development: lack of correlation with the formation of metastasis // Cancer Lett. 1999. V. 140. № 1/2. P. 11–20.
- Giacona M.B., Ruben G.C., Iczkowski K.A. *et al.* Cell-free DNA in human blood plasma: length measurements in patients with pancreatic cancer and healthy controls // Pancreas. 1998. V. 17. № 1. P. 89–97.
- Grenon M., Gilbert C., Lowndes N.F. Checkpoint activation in response to double-strand breaks requires the Mre11/Rad50/Xrs2 complex // Nat. Cell Biol. 2001. V. 3. № 9. P. 844–847.
- Guo Z., Kumagai A., Wang S.X., Dunphy W.G. Requirement for Atr in phosphorylation of Chk1 and cell cycle regulation in response to DNA replication blocks and UV-damaged DNA in *Xenopus* egg extracts // Genes Dev. 2000. V. 14. № 21. P. 2745–2756.

- Gupta A., Sharma G.G., Young C.S. *et al.* Involvement of human MOF in ATM function // *Mol. Cell Biol.* 2005. V. 25. № 12. P. 5292–5305.
- Hartwell L.H., Weinert T.A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events // *Science.* 1989. V. 246. № 4930. P. 629–634.
- Hastings P.J., McGill C., Shafer B., Strathern J.N. Ends-in vs. ends-out recombination in yeast // *Genetics.* 1993. V. 135. № 4. P. 973–980.
- Helleday T. Pathways for mitotic homologous recombination in mammalian cells // *Mutat. Res.* 2003. V. 532. № 1/2. P. 103–115.
- Holmgren L., Szeles A., Rajnavölgyi E. *et al.* Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies // *Blood.* 1999. V. 93. № 11. P. 3956–3963.
- Ikura T., Ogryzko V.V., Grigoriev M. *et al.* Involvement of the TIP60 histone acetylase complex in DNA repair and apoptosis // *Cell.* 2000. V. 102. № 4. P. 463–473.
- Ira G., Haber J.E. Characterization of RAD51-independent break-induced replication that acts preferentially with short homologous sequences // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. № 18. P. 6384–6392.
- Jachymczyk W.J., von Borstel R.C., Mowat M.R., Hastings P.J. Repair of interstrand cross-links in DNA of *Saccharomyces cerevisiae* requires two systems for DNA repair: the RAD3 system and the RAD51 system // *Mol. Gen. Genet.* 1981. V. 182. № 2. P. 196–205.
- Jahr S., Hentze H., Englisch S. *et al.* DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 4. P. 1659–1665.
- Jiang G., Sancar A. Recruitment of DNA damage checkpoint proteins to damage in transcribed and nontranscribed sequences // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. № 1. P. 39–49.
- Johnson R.D., Jasin M. Sister chromatid gene conversion is a prominent double-strand break repair pathway in mammalian cells // *The EMBO J.* 2000. V. 19. № 13. P. 3398–3407.
- Johnstone A.P., Williams G.T. Role of DNA breaks and ADP-ribosyl transferase activity in eukaryotic differentiation demonstrated in human lymphocytes // *Nature.* 1982. V. 300. № 5890. P. 368–370.
- Kano Y., Fujiwara Y. Roles of DNA interstrand crosslinking and its repair in the induction of sister-chromatid exchange and a higher induction in Fanconi's anemia cells // *Mutat. Res.* 1981. V. 81. № 3. P. 365–375.
- Kimura A., Horikoshi M. Tip60 acetylates six lysines of a specific class in core histones *in vitro* // *Genes Cells.* 1998. V. 3. № 12. P. 789–800.
- Kohzaki M., Hatanaka A., Sonoda E. *et al.* Cooperative roles of vertebrate Fbh1 and Blm DNA helicases in avoidance of crossovers during recombination initiated by replication fork collapse // *Mol. Cell Biol.* 2007. V. 27. № 8. P. 2812–2820.
- Kucherlapati R.S., Eves E.M., Song K.Y. *et al.* Homologous recombination between plasmids in mammalian cells can be enhanced by treatment of input DNA // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1984. V. 81. № 10. P. 3153–3157.
- Kumagai A., Dunphy W.G. Claspin, a novel protein required for the activation of Chk1 during a DNA replication checkpoint response in *Xenopus* egg extracts // *Mol. Cell.* 2000. V. 6. № 4. P. 839–849.
- Lambert S., Mason S.J., Barber L.J. *et al.* *Schizosaccharomyces pombe* checkpoint response to DNA interstrand cross-links // *Mol. Cell Biol.* 2003. V. 23. № 13. P. 4728–4737.
- Langston L.D., Symington L.S. Gene targeting in yeast is initiated by two independent strand invasions // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. № 43. P. 15392–15397.
- Lawen A. Apoptosis—an introduction // *Bioessays.* 2003. V. 25. № 9. P. 888–896.
- Ledoux L. Uptake of DNA by living cells // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1965. V. 4. P. 231–267.
- Ledoux L., Charles P. Fate of exogenous DNA in mammals // In *Uptake of Informative Molecules by Living Cells* / Ed. L. Ledoux. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1972. P. 397–413.
- Lee S.H., Oshige M., Durant S.T. *et al.* The SET domain protein Metnase mediates foreign DNA integration and links integration to nonhomologous end-joining repair // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 50. P. 18075–18080.
- Lees-Miller S.P., Meek K. Repair of DNA double strand breaks by non-homologous end joining // *Biochimie.* 2003. V. 85. № 11. P. 1161–1173.
- Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy // *Cancer Res.* 1977. V. 37. № 3. P. 646–650.
- Leung W., Malkova A., Haber J.E. Gene targeting by linear duplex DNA frequently occurs by assimilation of a single strand that is subject to preferential mismatch correction // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. № 13. P. 6851–6856.
- Li J., Read L.R., Baker M.D. The mechanism of mammalian gene replacement is consistent with the formation of long regions of heteroduplex DNA associated with two crossing-over events // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 21. № 2. P. 501–510.
- Likhacheva A.S., Nikolin V.P., Popova N.A. *et al.* Integration of human DNA fragments into the cell genomes of certain tissues from adult mice treated with cytostatic cyclophosphamide in combination

- with human DNA // *Gene Ther. Mol. Biol.* 2007a. V. 11. P. 185–202.
- Likhacheva A.S., Nikolin V.P., Popova N.A. *et al.* Exogenous DNA can be captured by stem cells and be involved in their rescue from death after lethal-dose γ -radiation // *Gene Ther. Mol. Biol.* 2007b. V. 11. P. 305–314.
- Lin J., Krishnaraj R., Kemp R.G. Exogenous ATP enhances calcium influx in intact thymocytes // *J. Immunol.* 1985. V. 135. № 5. P. 3403–3410.
- Lin Y., Waldman A.S. Capture of DNA sequences at double-strand breaks in mammalian chromosomes // *Genetics.* 2001. V. 158. № 4. P. 1665–1674.
- Lindsay H.D., Griffiths D.J., Edwards R.J. *et al.* S-phase-specific activation of Cds1 kinase defines a subpathway of the checkpoint response in *Schizosaccharomyces pombe* // *Genes Dev.* 1998. V. 12. № 3. P. 382–395.
- Lisby M., Barlow J.H., Burgess R.C., Rothstein R. Choreography of the DNA damage response: spatio-temporal relationships among checkpoint and repair proteins // *Cell.* 2004. V. 118. № 6. P. 699–713.
- Liu Q., Guntuku S., Cui X.S. *et al.* Chk1 is an essential kinase that is regulated by Atr and required for the G(2)/M DNA damage checkpoint // *Genes Dev.* 2000. V. 14. № 12. P. 1448–1459.
- Loke S.L., Stein C.A., Zhang X.H. *et al.* Characterization of oligonucleotide transport into living cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 10. P. 3474–3478.
- MacDougall C.A., Byun T.S., Van C. *et al.* The structural determinants of checkpoint activation // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 8. P. 898–903.
- Magaña-Schwencke N., Henriques J.A., Chanet R., Moustacchi E. The fate of 8-methoxypsoralen photoinduced crosslinks in nuclear and mitochondrial yeast DNA: comparison of wild-type and repair-deficient strains // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1982. V. 79. № 6. P. 1722–1726.
- Mailand N., Falck J., Lukas C. *et al.* Rapid destruction of human Cdc25A in response to DNA damage // *Science.* 2000. V. 288. № 5470. P. 1425–1429.
- Mailand N., Podtelejnikov A.V., Groth A. *et al.* Regulation of G(2)/M events by Cdc25A through phospho-rylation-dependent modulation of its stability // *The EMBO J.* 2002. V. 21. № 21. P. 5911–5920.
- Marheineke K., Hyrien O. Control of replication origin density and firing time in *Xenopus* egg extracts: role of a caffeine-sensitive, ATR-dependent checkpoint // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 27. P. 28071–28081.
- Martinho R.G., Lindsay H.D., Flaggs G. *et al.* Analysis of Rad3 and Chk1 protein kinases defines different checkpoint responses // *The EMBO J.* 1998. V. 17. № 24. P. 7239–7249.
- Masuda T., Mimura S., Takisawa H. CDK- and Cdc45-dependent priming of the MCM complex on chromatin during S-phase in *Xenopus* egg extracts: possible activation of MCM helicase by association with Cdc45 // *Genes Cells.* 2003. V. 8. № 2. P. 145–161.
- McHugh P.J., Sones W.R., Hartley J.A. Repair of intermediate structures produced at DNA inter-strand cross-links in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Cell Biol.* 2000. V. 20. № 10. P. 3425–3433.
- McHugh P.J., Spanswick V.J., Hartley J.A. Repair of DNA interstrand crosslinks: molecular mechanisms and clinical relevance // *Lancet Oncol.* 2001. V. 2. № 8. P. 483–490.
- Miller R.D., Prakash L., Prakash S. Genetic control of excision of *Saccharomyces cerevisiae* interstrand DNA cross-links induced by psoralen plus near-UV light // *Mol. Cell Biol.* 1982. V. 2. № 8. P. 939–948.
- Montagnoli A., Tenca P., Sola F. *et al.* Cdc7 inhibition reveals a p53-dependent replication checkpoint that is defective in cancer cells // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 19. P. 7110–7116.
- Mu D., Bessho T., Nechev L.V. *et al.* DNA interstrand cross-links induce futile repair synthesis in mammalian cell extracts // *Mol. Cell Biol.* 2000. V. 20. № 7. P. 2446–2454.
- Niedernhofer L.J., Odijk H., Budzowska M. *et al.* The structure-specific endonuclease Ercc1-Xpf is required to resolve DNA interstrand cross-link-induced double-strand breaks // *Mol. Cell Biol.* 2004. V. 24. № 13. P. 5776–5787.
- Orr-Weaver T.L., Szostak J.W., Rothstein R.J. Yeast transformation: a model system for the study of recombination // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1981. V. 78. № 10. P. 6354–6358.
- Palom Y., Suresh Kumar G., Tang L.Q. *et al.* Relative toxicities of DNA cross-links and monoadducts: new insights from studies of decarbamoyl mitomycin C and mitomycin C // *Chem. Res. Toxicol.* 2002. V. 15. № 11. P. 1398–1406.
- Pâques F., Haber J.E. Multiple pathways of recombination induced by double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae* // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1999. V. 63. № 2. P. 349–404.
- Pedraza-Alva G., Koulis M., Charland C. *et al.* Activation of p38 MAP kinase by DNA double-strand breaks in V(D)J recombination induces a G2/M cell cycle checkpoint // *The EMBO J.* 2006. V. 25. № 4. P. 763–773.
- Perucho M., Hanahan D., Wigler M. Genetic and physical linkage of exogenous sequences in transformed cells // *Cell.* 1980. V. 22. P. 309–317.
- Peterson C.L., Côté J. Cellular machineries for

- chromosomal DNA repair // *Genes Dev.* 2004. V. 18. № 6. P. 602–616.
- Potts P.R., Porteus M.H., Yu H. Human SMC5/6 complex promotes sister chromatid homologous recombination by recruiting the SMC1/3 cohesin complex to double-strand breaks // *The EMBO J.* 2006. V. 25. № 14. P. 3377–3388.
- Pulciani S., Santos E., Lauver A.V. *et al.* Oncogenes in solid human tumours // *Nature.* 1982. V. 300. № 5892. P. 539–542.
- Rattray A.J., McGill C.B., Shafer B.K., Strathern J.N. Fidelity of mitotic double-strand-break repair in *Saccharomyces cerevisiae*: a role for SAE2/COM1 // *Genetics.* 2001. V. 158. № 1. P. 109–122.
- Reddy Y.V., Perkins E.J., Ramsden D.A. Genomic instability due to V(D)J recombination-associated transposition // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 12. P. 1575–1582.
- Rhind N., Russell P. Chk1 and Cds1: linchpins of the DNA damage and replication checkpoint pathways // *J. Cell Sci.* 2000. V. 113. P. 3889–3896.
- Rhind N., Russell P. The *Schizosaccharomyces pombe* S-phase checkpoint differentiates between different types of DNA damage // *Genetics.* 1998. V. 149. № 4. P. 1729–1737.
- Richardson C., Stark J.M., Ommundsen M., Jasin M. Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability // *Oncogene.* 2004. V. 23. № 2. P. 546–553.
- Rodewald H.R., Fehling H.J. Molecular and cellular events in early thymocyte development // *Adv. Immunol.* 1998. V. 69. P. 1–112.
- Rodrigue A., Lafrance M., Gauthier M.C. *et al.* Interplay between human DNA repair proteins at a unique double-strand break *in vivo* // *The EMBO J.* 2006. V. 25. № 1. P. 222–231.
- Rogachev V.A., Likhacheva A., Vratskikh O. *et al.* Qualitative and quantitative characteristics of the extracellular DNA delivered to the nucleus of a living cell // *Cancer Cell Int.* 2006. V. 6. <http://www.cancerjournal.com/content/6/1/23>.
- Rogakou E.P., Boon C., Redon C., Bonner W.M. Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks *in vivo* // *J. Cell Biol.* 1999. V. 146. № 5. P. 905–916.
- Rubnitz J., Subramani S. The minimum amount of homology required for homologous recombination in mammalian cells // *Mol. Cell Biol.* 1984. V. 4. № 11. P. 2253–2258.
- Saintigny Y., Lopez B.S. Homologous recombination induced by replication inhibition, is stimulated by expression of mutant p53 // *Oncogene.* 2002. V. 21. № 3. P. 488–492.
- Sakasai R., Shinohe K., Ichijima Y. *et al.* Differential involvement of phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinases in hyperphosphorylation of replication protein A2 in response to replication-mediated DNA double-strand breaks // *Genes Cells.* 2006. V. 11. № 3. P. 237–246.
- Saleh-Gohari N., Bryant H.E., Schultz N. *et al.* Spontaneous homologous recombination is induced by collapsed replication forks that are caused by endogenous DNA single-strand breaks // *Mol. Cell Biol.* 2005. V. 25. № 16. P. 7158–7169.
- Sanchez Y., Bachant J., Wang H. *et al.* Control of the DNA damage checkpoint by chk1 and rad53 protein kinases through distinct mechanisms // *Science.* 1999. V. 286. № 5442. P. 1166–1171.
- Sanchez R., D'Incan C., Kuiper M. *et al.* Autologous fibroblasts as potential vehicle for regional ovarian cancer gene therapy // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. V. 451. P. 331–334.
- Sanchez Y., Wong C., Thoma R.S. *et al.* Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25 // *Science.* 1997. V. 277. № 5331. P. 1497–1501.
- Savill J., Fadok V., Henson P., Haslett C. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis // *Immunol. Today.* 1993. V. 14. № 3. P. 131–136.
- Schildkraut E., Miller C.A., Nickoloff J.A. Transcription of a donor enhances its use during double-strand break-induced gene conversion in human cells // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. № 8. P. 3098–3105.
- Scott S.P., Pandita T.K. The cellular control of DNA double-strand breaks // *J. Cell Biochem.* 2006. V. 99. № 6. P. 1463–1475.
- Shechter D., Costanzo V., Gautier J. ATR and ATM regulate the timing of DNA replication origin firing // *Nat. Cell Biol.* 2004. V. 6. № 7. P. 648–655.
- Slebos R.J., Resnick M.A., Taylor J.A. Inactivation of the p53 tumor suppressor gene via a novel *Alu* rearrangement // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 23. P. 5333–5336.
- Smith K. Theoretical mechanisms in targeted and random integration of transgene DNA // *Reprod. Nutr. Dev.* 2001. V. 41. № 6. P. 465–485.
- Smith A.J., Berg P. Homologous recombination between defective neo genes in mouse 3T6 cells // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1984. V. 49. P. 171–181.
- Sørensen C.S., Syljuåsen R.G., Falck J. *et al.* Chk1 regulates the S phase checkpoint by coupling the physiological turnover and ionizing radiation-induced accelerated proteolysis of Cdc25A // *Cancer Cell.* 2003. V. 3. № 3. P. 247–258.
- Sun Y., Jiang X., Chen S. *et al.* A role for the Tip60 histone acetyltransferase in the acetylation and activation of ATM // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 37. P. 13182–13187.
- Syljuåsen R.G., Sørensen C.S., Hansen L.T. *et al.*

- Inhibition of human Chk1 causes increased initiation of DNA replication, phosphorylation of ATR targets, and DNA breakage // *Mol. Cell Biol.* 2005. V. 25. № 9. P. 3553–3562.
- Symington L.S. Focus on recombinational DNA repair // *The EMBO Rep.* 2005. V. 6. № 6. P. 512–517.
- Székvölgyi L., Rákossy Z., Bálint B.L. *et al.* Ribonucleoprotein-masked nicks at 50-kbp intervals in the eukaryotic genomic DNA // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 38. P. 14964–14969.
- Takata M., Sasaki M.S., Sonoda E. *et al.* Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells // *The EMBO J.* 1998. V. 17. № 18. P. 5497–5508.
- Tanooka H., Ootsuyama A., Sasaki H. Homologous recombination between p53 and its pseudogene in a radiation-induced mouse tumor // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 24. P. 5649–5651.
- Tercero J.A., Labib K., Diffley J.F. DNA synthesis at individual replication forks requires the essential initiation factor Cdc45p // *The EMBO J.* 2000. V. 19. № 9. P. 2082–2093.
- Thomas K.R., Deng C., Capecchi M.R. High-fidelity gene targeting in embryonic stem cells by using sequence replacement vectors // *Mol. Cell Biol.* 1992. V. 12. № 7. P. 2919–2923.
- Thomas K.R., Folger K.R., Capecchi M.R. High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome // *Cell.* 1986. V. 44. № 3. P. 419–428.
- Tibbetts R.S., Brumbaugh K.M., Williams J.M. *et al.* A role for ATR in the DNA damage-induced phosphorylation of p53 // *Genes Dev.* 1999. V. 13. № 2. P. 152–157.
- Tutt A., Bertwistle D., Valentine J. *et al.* Mutation in *Brca2* stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences // *The EMBO J.* 2001. V. 20. № 17. P. 4704–4716.
- Vassin V.M., Wold M.S., Borowiec J.A. Replication protein A (RPA) phosphorylation prevents RPA association with replication centers // *Mol. Cell Biol.* 2004. V. 24. № 5. P. 1930–1943.
- Vatolin S.Y., Okhapkina E.V., Matveeva N.M. *et al.* Scheduled perturbation in DNA during *in vitro* differentiation of mouse embryo-derived cells // *Mol. Reprod. Dev.* 1997. V. 47. № 1. P. 1–10.
- Vispé S., Cazaux C., Lesca C., Defais M. Overexpression of Rad51 protein stimulates homologous recombination and increases resistance of mammalian cells to ionizing radiation // *Nucl. Acids Res.* 1998. V. 26. № 12. P. 2859–2864.
- Walter J., Newport J. Initiation of eukaryotic DNA replication: origin unwinding and sequential chromatin association of Cdc45, RPA, and DNA polymerase alpha // *Mol. Cell.* 2000. V. 5. № 4. P. 617–627.
- Walworth N.C., Bernards R. rad-dependent response of the chk1-encoded protein kinase at the DNA damage checkpoint // *Science.* 1996. V. 271. № 5247. P. 353–356.
- Wang X., Peterson C.A., Zheng H. *et al.* Involvement of nucleotide excision repair in a recombination-independent and error-prone pathway of DNA interstrand cross-link repair // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 21. № 3. P. 713–720.
- Ward I.M., Chen J. Histone H2AX is phosphorylated in an ATR-dependent manner in response to replicational stress // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 51. P. 47759–47762.
- Warren A.J., Mustra D.J., Hamilton J.W. Detection of mitomycin C-DNA adducts in human breast cancer cells grown in culture, as xenografted tumors in nude mice, and in biopsies of human breast cancer patient tumors as determined by (32)P-postlabeling // *Clin. Cancer Res.* 2001. V. 7. № 4. P. 1033–1042.
- Weinstock D.M., Jasin M. Alternative pathways for the repair of RAG-induced DNA breaks // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. № 1. P. 131–139.
- Willett-Brozick J.E., Savul S.A., Richey L.E., Baysal B.E. Germ line insertion of mtDNA at the breakpoint junction of a reciprocal constitutional translocation // *Hum. Genet.* 2001. V. 109. № 2. P. 216–223.
- Würtele H., Little K.C., Chartrand P. Illegitimate DNA integration in mammalian cells // *Gene Ther.* 2003. V. 10. № 21. P. 1791–1799.
- Yakubov L.A., Deeva E.A., Zarytova V.F. *et al.* Mechanism of oligonucleotide uptake by cells: involvement of specific receptors // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 17. P. 6454–6458.
- Yakubov L.A., Popova N.A., Nikolin V.P. *et al.* Extracellular genomic DNA protects mice against radiation and chemical mutagens // *Genome Biol.* 2003. V. 5. P. 3.
- Yakubov L.A., Rogachev V.A., Likhacheva A.C. *et al.* Natural human gene correction by small extracellular genomic DNA fragments // *Cell Cycle.* 2007. V. 6. № 18. P. 2293–2301.
- Yamamoto T., Horikoshi M. Novel substrate specificity of the histone acetyltransferase activity of HIV-1-Tat interactive protein Tip60 // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 49. P. 30595–30598.
- Yoo H.Y., Jeong S.Y., Dunphy W.G. Site-specific phosphorylation of a checkpoint mediator protein controls its responses to different DNA structures // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 7. P. 772–783.
- Yoo H.Y., Shevchenko A., Shevchenko A., Dunphy W.G. Mcm2 is a direct substrate of ATM and ATR during

- DNA damage and DNA replication checkpoint responses // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 51. P. 53353–53364.
- Zamecnik P., Aghajanian J., Zamecnik M. *et al.* Electron micrographic studies of transport of oligodeoxynucleotides across eukaryotic cell membranes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. № 8. P. 3156–3160.
- Zhao H., Watkins J.L., Piwnicka-Worms H. Disruption of the checkpoint kinase 1/cell division cycle 25A pathway abrogates ionizing radiation-induced S and G2 checkpoints // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 23. P. 14795–14800.
- Zhou B.B., Elledge S.J. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective // *Nature.* 2000. V. 408. № 6811. P. 433–439.
- Zou L. Single- and double-stranded DNA: building a trigger of ATR-mediated DNA damage response // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 8. P. 879–885.
- Zou L., Elledge S.J. Sensing DNA damage through ATRIP recognition of RPA-ssDNA complexes // *Science.* 2003. V. 300. № 5625. P. 1542–1548.
- Zou L., Stillman B. Formation of a preinitiation complex by S-phase cyclin CDK-dependent loading of Cdc45p onto chromatin // *Science.* 1998. V. 280. № 5363. P. 593–596.

INVOLVEMENT OF EXOGENOUS DNA IN THE MOLECULAR PROCESSES IN SOMATIC CELL

**A.S. Likhacheva¹, V.A. Rogachev¹, V.P. Nikolin¹,
N.A. Popova¹, A.G. Shilov¹, T.E. Sebeleva¹, D.N. Strunkin², E.R. Chernykh³,
E.L. Gel'fgat³, S.S. Bogachev¹, M.A. Shurdov⁴**

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; e-mail: gorb@bionet.nsc.ru; ² Municipal Hospital, Oncology Department, Novosibirsk, Russia; ³ Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia; ⁴ LLC Panagen, Gorno-Altai, Russia

Summary

This review formulates the concept of a recombinogenic situation that emerges in the cell upon appearance of the double-stranded ends of chromosomal origin in the nuclear space. It is assumed that this is the particular moment when exogenous DNA fragments are able to integrate in a large-scale fashion into the genome of somatic cell either in a culture or in an organism. The double-stranded ends appear as a result of a DNA strand break caused by γ -radiation, free radicals, rearrangement of the immunoglobulin and T-cell receptor genes, differentiation of blood stem cells, aberrant activity of topoisomerases, abnormalities resulting in the arrest of the replication fork, or crosslinking cytostatic treatment. The system of hierarchical transducing kinases responds to these changes in the genome by the cell cycle arrest, which leads to activation of the cell repair system. In certain cases, the final phase of such activation is the homologous recombination involving the homologous segments of sister chromatids or homologous chromosomes as donor sequences. At this particular moment, the exogenous DNA can be integrated into the recipient genome. Presumably, the integration follows one of the known mechanisms: synthesis-dependent strand annealing (SDSA), gene-conversion recombination, crossing over, or nonhomologous end-joining (NHRJ) of the broken ends. If over ~30 exogenous DNA fragments (60 double-stranded ends) are present per a healthy cell with a nonactivated recombinogenic situation, the double stranded ends of the exogenous DNA induce the cell cycle arrest, which is likely to lead to DNA utilization without its integration into the host genome. It is assumed that the recombinogenic situation is permanently characteristic of the neotransformed cells.

In the context and terms of the proposed concept, several phenomena of a pleiotropic action of the fragmented exogenous DNA are considered and grouped according to their mechanisms. A leukocyte- and erythrocyte-stimulating action, radioprotective effect, and the rescue of blood stem cells (and eventually, mice) from the lethal doses of γ -radiation have been demonstrated as well as the feasibility of cancer phenotype reversion to the wild type due to the restoration of caspase-3 gene in the MCF-7 human mammary carcinoma cells. It has been shown that the combination of cytostatic factor and exogenous DNA fragments allows for integrating human exogenous DNA fragments into the recipient genome of adult mouse in a large-scale fashion.

ВЗАИМОПРОНИКНОВЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗЗРЕНИЙ В ПРОБЛЕМУ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА: ИСТОРИКО-НАУЧНЫЙ АНАЛИЗ

Р.А. Фандо, Е.Б. Музрукова

Институт истории естествознания и техники РАН, Москва, Россия,
e-mail: fando@mail.ru, muzrukova@mail.ru

Генетика человека сформировалась в качестве самостоятельной дисциплины, пройдя значительную эволюцию в рамках других наук, теоретических направлений и концепций, которые послужили предпосылками для её развития. Самой высокопродуктивной эмпирической областью исследования наследственности человека являлась медицина, поскольку имелись множественные интуитивные доказательства наследования различных болезней, встречающиеся в трактатах и записках известных врачей. Однако сложность организма человека как объекта исследования и господство в медицине на протяжении длительного времени в основном описательной парадигмы препятствовали быстрому развитию знаний о наследственности человека. Тем не менее многие умозрительные открытия врачей и естествоиспытателей доменделевского периода опередили науку своего времени и подготовили фундамент для формирования генетики человека.

Биология и медицина – две области научного знания, органически связанные друг с другом, имеющие общий генезис – изучение строения, функционирования и свойств живых организмов. В XXI в. мы являемся свидетелями того, как взаимодействие этих областей не только открывает новые пути практического применения медицинских и биологических знаний и использования практических достижений этих наук в самом широком диапазоне. Их взаимодействие позволяет по-новому осмыслить фундаментальные положения биологии и медицины.

Тематика современных медико-биологических исследований, их разнообразие вызывают естественное желание искать традиции и истоки междисциплинарности в истории науки, поскольку эти традиции существовали в прошлом и получили стимул к развитию благодаря современным достижениям научной мысли. В биологии, как ни в какой другой области знаний, всегда была выраженная тенденция к объединению различных методологических принципов, обобщений и концептуальных новаций.

Если дисциплинарный подход решал и решает конкретные задачи исследования, выбирая соответствующие методы, то междисциплинарный подход сам по себе есть универсальный метод исследования, задачи которого он сам диктует. В любом междисциплинарном исследовании преобладает видение целого.

Исследовательское поле биологии и медицины в разные исторические периоды менялось в зависимости от конкретных задач и степени коммуникативности исследований. Важно проанализировать непростые пути становления общей методологии, выделения общего предмета исследования, общего проблемного поля в биологии и медицине. Исторический анализ способен показать, что взаимодействие разных научных дисциплин является центром возникновения и нового знания, и новой философской рефлексии, что важно применительно к живым организмам и особенно применительно к человеку.

Становление знаний по проблеме наследственности человека происходило очень медленно, а разрыв между биологией и медициной

первоначально был огромен, но впоследствии преодолен. Данные из истории медицины поражают разнообразием представлений о наследственной природе человека; приемами проводимых исследований; достигнутыми результатами. Порой бывает тяжело отнести те или иные теоретические и практические разработки к определенной области знаний или выяснить дату рождения научной дисциплины. Иногда ее генезис уходит в глубокую древность.

Расцвет древнегреческой цивилизации оказал прямое влияние на развитие науки. Новая культура дала натурфилософскую интерпретацию знаний об организмах, человеке, которая оказала воздействие на все последующее развитие биологии и медицины. Длительное влияние на науку трудов древнегреческих мыслителей объясняется тем, что греки сумели сформулировать фундаментальные проблемы познания природы, которые на протяжении столетий оставались актуальными. Это относится и к проблеме наследственности. Поэтому мы приведем некоторые наиболее интересные и «долгоживущие» воззрения ученых прошлых веков на эту проблему.

Согласно Демокриту (470–380 гг. до н. э.), все в мире состояло из неделимых частиц – атомов, а «семя есть истечение... из всего тела и его важнейших частей – костей, мяса и жил».

Гиппократ (460–377 гг. до н. э.), чье прославленное имя связано с истоками биологии, также полагал, что половые продукты состоят из экстрактов, поступающих из всего организма, так что все части тела непосредственно влияют на признаки потомства. В трактате Гиппократа «О священной болезни» (эпилепсии) получила развитие точка зрения Демокрита, согласно которой «произрастающее семя происходит из всех частей тела; из здоровых – здоровое, а из больных – больное» и поэтому «от флегматика рождается флегматик, от желчного – желчный, от чахоточного – чахоточный и от страдающего селезенкой – страдающий селезенкой» (Гиппократ, изд. 1936а, С. 500). По мнению Гиппократа, многие болезни передаются от предков, вот, например, как он пишет об эпилепсии: «Что препятствует для этой болезни, если одержимы были ею отец и мать, появиться у какого-либо из их потомков?» «Начало она ведет, как и другие болезни, по наследству». «Кроме того,

есть ещё другое великое доказательство, что эта болезнь нисколько не божественнее прочих болезней, – это именно то, что эта болезнь является у флегматиков по природе, а у желчных совершенно не случается. А между тем, если бы она была божественнее других, должно было бы, чтобы она случалась одинаково у всех и не делала бы различия между желчными и флегматиками» (Там же, С. 500).

Большое значение в формировании различных признаков, по Гиппократу, принадлежало человеческому семени. «Семя, выпущенное женщиной, бывает иногда сильнее, иногда слабее; так же точно и выпущенное мужчиною [...] Если от обоих отойдет более сильное семя, рождается мальчик, а если более слабое – девочка» (Гиппократ, 1936б, С. 228). Гиппократ считал, что семя как мужчины, так и женщины происходит из всего тела, причем из слабых частей тела появляется слабое семя, а из сильных – сильное. И если от какой-либо части тела для семени больше привходит от мужчины, чем от женщины, то ребенок становится более похожим на отца; если же от какой-то части более привносится от женщины, то ребенок становится более похожим на мать. Однако не может быть такого плода, который бы взял все полностью только от одного из супругов, так как семя для ребенка приходит и от мужчины, и от женщины. Таким образом, Гиппократ делает вывод, что некоторые природные качества наследуются от родителей и передаются далее потомкам. Это утверждение на многие века предвосхитило представление о наследовании различных признаков и болезней человека и объяснило эмпирические факты, накопленные на протяжении многовековой истории развития медицины.

Проблему происхождения полов у человека обсуждал Эмпедокл, полагая, что если семя обоих родителей одинаково горячо, рождаются мальчики, и они похожи на отца. Если семя родителей одинаково холодное, то рождаются девочки, похожие на мать. При условии слияния горячего семени отца и холодного матери рождаются мальчики, похожие на матерей. Девочка становится похожей на отца, если сливается горячее семя матери с холодным отца. Когда семя распадается на части, то рождаются двойни и тройни (Лункевич, 1936).

Теорию своих предшественников о происхождении семени из всех частей тела подверг критике Аристотель (384–322 гг. до н. э.), доказывая, что семя образуется в определенных частях тела. Так, кастрация самцов приводит к изменению всего организма, приближая его к природе другого пола. Он исходил из представлений о наследовании не только морфологических, но и физиологических признаков, а также признаков, свойственных предкам родителей, от которых в семя ничего не отходило.

После заката культур Древней Греции и Древнего Рима в Европе воцарилась эпоха Средневековья и вместе с ней безграничная власть церкви. На долгие годы был наложен запрет на исследования природы человека. Все процессы, происходящие с живыми организмами, традиционно объяснялись мудростью Творца. В качестве иллюстрации царивших в данную эпоху воззрений приведем взгляды Блаженного Августина (354–430 гг.) на организацию природы. Для него природа была созданием всемогущего и всеблагого Творца: ее явления, картины, законы должны лишь иллюстрировать бесконечное величие, нетленную красоту и вечную славу Бога, постичь которую можно лишь путем откровения.

В XIV в. в Италии наступает новая эпоха – эпоха Возрождения. В науках и искусстве активно культивируется идея гуманизма, направленная на познание различных сторон человека – физических и духовных. Возрождение смело заговорило о человеке во всех его проявлениях.

Первые шаги раскрепощения научной мысли были сделаны Альбертом Великим и Роджером Бэконом, открыто выступившими в XIII в. с требованиями активно использовать наблюдения и эксперимент в изучении природы, и природы человека в том числе.

Эпоха Возрождения дала миру алхимика и врача, свято верящего в философский камень. Теофраст фон Гогенхайм, называвший себя Парацельсом (1499–1541), что означало «лучший, чем Цельс», выдвинул оригинальные идеи на проблему наследственности. Парацельс был глубоко уверен в том, что все в природе возникает и продолжает возникать из семени. В неживой природе, а также у растений и низших животных каждое такое «семя» связано с «пер-

вичной материей» (*material prima*), которая, усложняясь, превращается во вполне развитую, завершённую форму (*material ultima*). Совсем иначе обстоит дело у высших животных и, в частности, у человека. По мнению Парацельса, «семя», из которого должен появиться человек, вначале есть просто сила, не связанная с материей: оно лишь впоследствии материализуется, одевается плотью, состоящей из живых соков, которые притекают к семенникам мужчины из различных частей его тела, образуя здесь сперму. В матке женщин из специфических частичек ее тела вырабатывается материнское семя. При акте оплодотворения встречаются две «спермы», заключающие в себе все характерные особенности матери и отца. Причем, согласно Парацельсу, частички, пришедшие со спермой родителей, развиваются неодинаково – одни из них подавляют другие; они-то и берут верх (*predomination*) у потомства. Предвосхитив, таким образом, «законы доминирования», Парацельс предполагал, что благодаря слиянию двух родительских «сперм» в потомстве комбинируются характерные для обоих родителей «зачатки», а так как комбинации здесь могут быть различные, то и конечный итог их должен быть в свою очередь различен. Отсюда наблюдается неполное сходство детей с родителями.

Парацельс выдвинул оригинальные для своего времени представления о влиянии среды на организм человека. Он полагал, что внешние условия не могут породить в организме ничего сверх того, что имеется у него в виде определенных потенций. Развивая эту мысль, Парацельс приходит к выводу, что по наследству передаются только те болезни, которые коренились в «первичной материи» обоих родителей или одного из них.

«Отцы» зоологии и ботаники того времени еще мало различали естественнонаучные данные и философские спекуляции. Очень часто их труды представляли собой смесь наблюдений, эзотерического знания, мифов и легенд. Врачи оставались главными носителями биологического знания. Через анатомию и физиологию они соприкасались с зоологией, ботаника давала им знания о лекарственных растениях, а алхимия – средства для лечения больных. В рамках этого синкретического единства и зарождалась естественная история.

Умозрительные взгляды на проблему наследственности продержались почти до середины XIX в. Споры преформистов и эпигенетиков, натурфилософские трактаты XVII–XVIII вв. были недалеко от воззрений античных авторов. В работах выдающихся естествоиспытателей вплоть до начала XX столетия можно было найти отголоски представлений мыслителей далёкого прошлого.

Клеточная теория и развитие учения о клетке сыграли решающую роль и в становлении новых представлений о наследственности, и в развитии биологии и медицины, заложив фундамент их взаимодействия и общего исследовательского пространства.

Понятие «клетка» включало в себя не только морфологический, но и функциональный аспекты, значение которого возросло с открытием митоза и закономерностей оплодотворения. Процесс становления этого понятия имел значение для развития как клеточной теории, так и цитологии, а через взаимосвязь цитологии с другими дисциплинами – и для всей биологии. Первоначальное представление о клетке как о независимом элементарном организме, вполне удовлетворявшее науку в 40-е годы XIX в., уже в 1880-е годы становится несостоятельным. Если по происхождению и принципиальной структуре клетки многоклеточных можно было считать идентичными одноклеточным организмам, то с функциональной точки зрения клетка могла считаться независимой единицей лишь в ограниченных пределах. Поэтому выяснение органического единства организмов, т. е. принципиальных способов координации индивидуальных функций отдельных клеток, стало важнейшей биологической проблемой. Она включала в себя вопросы наследственности и развития, наследственной передачи приобретенных признаков. На биологическом уровне и вопрос о сущности живого сводился в то время к вопросу о причинах структурной и функциональной дифференцировки клеток (Музрукова, 1988, С. 75).

Огромный вклад в учение о клетке внес выдающийся немецкий ученый Рудольф Вирхов. Его книга «Целлюлярная патология» (1858) имела решающее значение для развития биологии и медицины второй половины XIX в. Эта монография имела как специальное медицин-

ское, так и общебиологическое значение. В медицине она устанавливала принцип локализации патологического процесса в клетке. Значение ее для биологии заключалось не только в распространении клеточной теории на человеческий организм. *Omnis cellula e cellula* – каждая клетка от клетки – этот принцип Вирхова, развитый европейскими цитологами в конце XIX в., послужил базисом нового представления о преемственности клеточных генераций.

Непосредственное влияние клеточной теории на теоретические основы биологии выразилось в создании «ядерных гипотез» наследственности, из которых наиболее известной и разработанной была теория зародышевой плазмы А. Вейсмана.

Ядерные гипотезы, опираясь на клеточную теорию, впервые поставили ряд вопросов, например, о равнозначности всех клеток организма, о наследуемости приобретенных признаков, которые стали позднее объектом экспериментального исследования. Однако значение первых ядерных гипотез этим не исчерпывается. Их спекулятивные построения внесли в науку некоторые новые представления, легшие в основу современного учения о наследственности. Это, прежде всего, разделение организма на два уровня – генотипический и фенотипический. Это положение впервые прозвучало в работе А. Вейсмана «Зародышевая плазма», а затем окончательно было оформлено В. Иогансеном, который ввел в генетику понятие «генотип».

Самой высокопродуктивной эмпирической областью исследования наследственности человека должна была бы стать медицина, поскольку имелись множественные интуитивные доказательства наследования различных болезней, встречающихся в трактатах и записках известных врачей. Однако сложность человеческого организма как объекта исследования и господство в медицине XIX в. в основном описательной парадигмы препятствовали быстрому развитию знаний по генетике человека.

Особый интерес представляют исследования русских врачей и естествоиспытателей, выполненные под углом зрения выявления наследственных патологий, которые традиционно уделяли большое внимание опросу больного, и, как правило, спрашивали о заболеваниях, кото-

рые наблюдались у родственников, т. е. выясняли «генеалогию» болезни.

Одним из первых в России изучением наследственных признаков у человека занимался академик Петербургской Академии наук К.Ф. Вольф (1734–1794). Ученый изучал коллекции различных уродств, хранившихся в Кунсткамере. Им был написан трактат на латинском языке «Предметы размышлений в связи с теорией уродов», который не издавался при жизни К.Ф. Вольфа. Только к 1973 г. данная работа смогла выйти на русском языке. В своем трактате Вольф писал, что некоторые аномалии строения передаются по наследству, в том числе шестипалость и мужской гермафродитизм. В разряд наследуемых признаков ученый включил темперамент, который, по его мнению, должен зависеть от раздражимости мышечных волокон, чувствительности нервной системы, правильного или затруднительного кровообразования. Ученый выдвинул достаточно смелые для своего времени идеи о том, что многие заболевания и предрасположенность к ним передаются от родителей, в том числе таких, как водянка, чахотка, лихорадка. «Всем известно, – писал он, – что многие из этих болезней и расположений к ним являются наследственными. Существует общераспространенное мнение, которое может быть подтверждено повседневным опытом, что помимо свойств и качеств твердых и жидких [частей тела] и помимо структур также и добродетели и интеллектуальные качества часто являются наследственными и передаются потомству. Замечалось с достаточной ясностью и неоднократно, что даже своего рода склонность к некоторым весьма определенным порокам, например к воровству, переходит к потомству от отца или от матери; это доказано фактами» (Вольф, 1973, С. 10).

Важную роль опросу больных всегда уделял известный врач Григорий Антонович Захарьин (1829–1897). Захарьинский метод расспроса – анамнез – стал важнейшим элементом формирования и характерной чертой московской терапевтической школы, развивавшей передовые традиции клинической медицины: профилактическое направление, индивидуальный подход к больному. Беседы с пациентами, проводимые Г.А. Захарьиным, отличались глубокой логикой, вдумчивыми вопросами, умением клинициста

наблюдать, выделять главное, сопоставлять различные факты. Разработанная им методология опроса больных вошла во все учебники, а «Клинические лекции» Захарьина были признаны классическими. Они неоднократно переиздавались в России, стали настольной книгой русских врачей и были переведены на английский, немецкий и французский языки.

Несмотря на то, что традиционно Г.А. Захарьина считают сторонником нервизма, учения о преимущественном значении нервной системы в регулировании физиологических функций и процессов, совершающихся в организме животных и человека, он большое значение отводил наследственным задаткам и индивидуальной природе человека. В различных анамнезах больных, которых лечил А.Г. Захарьин, можно встретить следующие характеристики: «Больной происходит из здоровой семьи. До пятнадцатилетнего возраста не помнил никаких болезней, на шестнадцатом году перенес какую-то горячечную болезнь, а на двадцать первом – брюшной тиф» (Захарьинъ, 1910, С. 131). А.Г. Захарьин широко использует термин «врожденные признаки», например, в лекции 7-го ноября 1889 г. он пишет: «Есть ли у нашего больного врожденное расположение к неврастению – точно неизвестно, но если и есть, то вряд ли значительное» (Там же, С. 152).

Об индивидуальных особенностях человека и различиях в качественных характеристиках состояния здоровья можно прочесть в университетской актовой речи А.Г. Захарьина 1873 г. под заголовком «Здоровье и воспитание в городе и за городом». В качестве примера приведем слова из этой речи. «Вот – двое, одних лет, в одинаковых условиях жизни. Одному все проходит даром: все вредные влияния – климатические, диетические и другие, все неправильности телесной и душевной деятельности легко переносятся им; а если и отзовутся чем, то немного нужно, чтобы сгладить вызванное расстройство... Другому ничего даром не проходит: малейшая, для первого незаметная, степень названных вредных влияний вызывает недуги, которые с трудом уступают лечению, легко возвращаются, делаются наконец постоянными и в свою очередь подтачивают организм. Это – крепкое и слабое здоровье, разница в состоянии здоровья» (Там же, С. 479–480). Рассуждая о

причинах слабого здоровья, Г.А. Захарьин предполагал, что в основе этого лежат внутренние факторы, переданные от предков, и образ жизни. Он сознательно не касался изучения влияния «происхождения» на здоровье, так как данный вопрос, по его мнению, еще не был достаточно изучен, и исследовать роль врожденных задатков у человека в конце XIX в. не представлялось возможным. Г.А. Захарьин большое внимание в своей врачебной практике уделял наблюдениям за положительным и отрицательным влиянием различных сторон образа жизни на формирование здоровья еще и потому, что бороться с внешними «неправильностями», по его рассуждениям, для медицины представлялось более возможным, чем «противодействовать неправильностям в условиях происхождения» (Захарьинъ, 1895).

Все приведенные примеры проникновения в медицину представлений о наследственной природе ряда заболеваний и о передаче потомкам особенностей морфо-функциональной организации подтверждают, что гипотезы и теории, предвосхитившие появление антропогенетики, были интуитивными и основывались на эмпирических фактах. К сожалению, генетика человека долго не могла оформиться как самостоятельная дисциплина, так как законы генетики еще не были статистически доказаны, а наука не располагала соответствующими методиками и техническими средствами для проведения экспериментальных исследований.

В Европе и США генетика человека развивалась благодаря классической генетике и являлась ее продолжением. Не случайно первым антропогенетиком стал Отто Мор – ученик Т. Моргана, а Нобелевская лекция последнего (1933) называлась «Значение генетики для физиологии и медицины». Евгеника на Западе мало повлияла на развитие медицинской генетики и генетики человека.

Законы Менделя, переоткрытые в 1900 г. и воспринятые в Европе и США в целом с энтузиазмом, пришли в Россию с опозданием. Несмотря на это менделизм достаточно сильно повлиял на русскую биологию начала XX в. Российские естествоиспытатели долгое время не признавали генетику, так как положения менделизма находились в противоречии с основными постулатами дарвинизма. В России

новое учение о наследственности было поставлено под подозрение, и в широких кругах российского общества менделизм воспринимался в первую очередь как «антидарвинизм» (Либацкая, 2006).

Период примерно с 1900 до начала 1930-х гг. характеризовался резким конфликтом генетики и эволюционной теории. Природа этого конфликта нашла свое отражение в словах С.С. Четверикова: «Генетика в своих выводах слишком резко и определенно затрагивает некоторые уже давно сложившиеся общие теоретические взгляды, слишком жестко ломает привычные, глубоко гнездящиеся представления, а наша теоретическая мысль неохотно меняет колеи привычных логических обобщений на неровную дорогу новых, хотя бы и более соответствующих нашим взглядам построений. В такое же противоречие с обычными взглядами впала генетика и по отношению к нашим общим эволюционным представлениям, и в этом, несомненно, гнездится причина, почему менделизм был встречен так враждебно со стороны многих выдающихся эволюционистов» (цит. по: Голубовский, 2000).

Сторонник дарвинизма и англоман К.А. Тимирязев подверг резкой критике менделизм, тем самым притормозив его широкое распространение в России. Причем для опровержения основных положений менделизма Климент Аркадьевич приводил примеры по наследуемости человеческих признаков. Он замечает, что образование гибридов по типу гороха является, скорее, исключением, нежели правилом. Действительно, передача наследственных свойств – более сложное явление, не объяснимое простыми моделями. Например, при скрещивании рас белой и черной получаются помеси промежуточной, средней окраски (т. е. не оказывается доминирующей и рецессивной формы). Также дети мулатов никогда не бывают чисто кровно белыми или черными (Тимирязев, 1937, С. 287).

Причем критике Тимирязев подвергает не Менделя, а его сторонников и популяризаторов, таких, как У. Бэтсон – один из основателей генетики. «Мендель вполне понял значение своих наблюдений, дал им научное объяснение и хорошо знал границы сферы применения найденных им интересных фактов» (Там же, С. 285). «Закон, или правило, Менделя объясня-

ет, что происходит, когда при скрещивании двух форм признаки не сливаются, не смешиваются, а взаимно исключаются; между тем для объяснения явлений эволюции и для практических целей искусственного отбора ценна именно возможность получения форм, совмещающих свойства двух других форм» (Там же, С. 286, 287).

Критика основных положений классической генетики в первые десятилетия XX в. в России в значительной мере помешала взаимопроникновению биологических и медицинских воззрений на проблему наследственности в нашей стране. Врачи еще долгое время не признавали передачу болезней через гены или наследование предрасположенностей к различного рода заболеваниям. Тем не менее в заметках некоторых врачей-практиков начала XX в. можно найти совершенно обратные воззрения.

Русский клиницист-психиатр С.С. Корсаков (1854–1900) одним из первых занялся изучением наследственных психических расстройств. Он в своём «Курсе психиатрии» (1901) писал: «Мы знаем, что одной из главных причин душевных болезней является наследственность: [...] поэтому на обязанности врачей лежит принимать зависящие от него меры, чтобы предупреждать вредное влияние наследственности [...]. Врач должен энергично протестовать против браков с душевнобольными» (Корсаков, 1901, С. 529). Корсаков считал, что на обязанности врача лежит разъяснение того, что многие дегенеративные формы (как, например, половое извращение, нравственное помешательство), также эпилептическое психическое расстройство, циркулярный психоз могут протекать скрытно, а тем не менее браки при этих болезненных формах в высшей степени опасны для могущего быть потомства. Точно так же опасны, по его мнению, браки с алкоголиками.

Московский невропатолог В.Э. Дзержинский в 1912 г. описывал в «Клинических наблюдениях в области невропатологии» случай психического заболевания, названный хореей, которое носило наследственный характер (Дзержинский, 1912). Таким образом, В.Э. Дзержинский подтвердил на практике существование наследственных форм психических расстройств.

При описании эпилептических заболеваний В.Э. Дзержинский обязательно обращает внимание на наследственность заболевших. Так,

он описывает некоторые случаи эпилепсии, которые вызваны передачей болезни от предков, и случай кожевниковской эпилепсии, не отягощенной наследственностью (по имени профессора Кожевникова, проводившего обследование больного) (Дзержинский, 1910).

Данные примеры клинических записей являются доказательством проникновения идей наследуемости различных патологий в российскую медицинскую практику фактически без теоретической генетической базы. Такие работы носили характер эмпирических умозаключений без привлечения математической статистики, различных генетических методов: генеалогического, близнецового. Тем не менее первые идеи о наследственной природе заболеваний и нормальных морфо-физиологических особенностей подготовили благодатную почву для развития генетики человека, которая стала активно распространяться в России уже в 1920-е гг. Пути развития генетики человека в России отличались от европейского и американского. Евгеника в России первоначально органично входила в генетику, составляла ее часть и имела дисциплинарный статус, чего не было в США и Великобритании, где евгенику причисляли к наукам, скорее, социальным, чем биологическим. Медицинская генетика у нас в стране начиналась как русское евгеническое движение, лидерами которого были Н.К. Кольцов, Ю.А. Филипченко, многие биологи и врачи. При этом евгеника, в понимании Н.К. Кольцова, была лишь преамбулой к исследованию наследственности человека, типов конституций, генеалогий и патографий. Это было именно движение – особая направленность исследований, – участие в котором приняли многие будущие известные генетики.

Как справедливо отметил в одной из своих последних работ В.В. Бабков: «То, что Кольцов, Давиденков, Филипченко и др. в духе времени называли евгеникой, на деле было обсуждением проблем генетики человека и медицинской генетики, включая популяционный аспект проблемы. Благодаря этим характерным чертам русского евгенического движения был выработан прочный фундамент для создания медицинской генетики в 1930-х гг. в России» (Бабков, 2006, С. 455).

Во второй половине XX в. после открытия антибиотиков, а также достижений в обла-

сти практической медицины и фармацевтики удалось в значительной мере снизить процент инфекционных и алиментарных заболеваний. В результате этих позитивных изменений организаторы здравоохранения направили средства на профилактику болезней эндогенной природы. Основным прикладным итогом работ по генетике человека стало создание генетических технологий для медицины, широко проникших в диагностику, лечение и профилактику наследственных болезней. На их основе принципиально изменились подходы к расшифровке патогенеза многих болезней, и создалась основа для нового направления, названного молекулярной медициной.

Итоги развития генетики человека в XX в. оказались внушительными. Однако современный уровень знаний о наследственности человека не решил все прикладные вопросы. Трудно прогнозировать развитие генетики человека в XXI в., но можно сформулировать генетические цели и задачи, наиболее важные с общебиологической и медицинской точек зрения. В настоящее время большой интерес представляет изучение функциональных (системных) связей между элементарными единицами генома или их первичными продуктами. Значительные задачи стоят перед сравнительной геномикой, разработка которой позволит реконструировать эволюцию человека и понять популяционные закономерности в распространении наследственных болезней.

В заключение еще раз отметим, что генетика человека сформировалась в качестве самостоятельной дисциплины, проделав значительную эволюцию в рамках других наук, теоретических направлений и концепций, которые послужили предпосылками для её развития. Самой высокопродуктивной эмпирической областью исследования наследственности человека являлась медицина, поскольку имеются множественные интуитивные доказательства наследования различных болезней в трактатах и записках известных врачей.

Таким образом, в истории генетики человека можно выделить два периода: 1-й приходится на время, когда знания о наследственности человека развивались в недрах философии, медицины, естествознания; 2-й период связан с развитием генетики человека как самостоя-

тельной науки. Эти два периода несоизмеримы во времени: первый длился с древнейших времен до 1900-х гг., второй – с 1910-х гг. и до настоящего времени. На протяжении всего XX столетия наука о наследственности человека пережила глобальную трансформацию. Она стала ведущей биологической областью знаний, определяющей многие направления развития науки. Достижения в изучении генетики человека обратили на себя внимание политиков, общественных деятелей, философов. Научная деятельность ученых, находясь под влиянием личностных, социальных и политических факторов, сама начала играть большую роль в преобразовании различных социокультурных процессов в обществе.

Литература

- Бабков В.В. Медицинская генетика в 1930-х гг. в России // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10. № 3. С. 455–478.
- Вольф К.Ф. Предметы размышлений в связи с теорией уродов. Л.: Наука, 1973. 316 с.
- Гиппократ. О священной болезни // Избранные книги (Пер. с греч. Руднева В.И.). М.: Гос. изд-во биол. и мед. лит-ры, 1936а. С. 493–513.
- Гиппократ. О семени и природе ребенка // Там же, 1936б. С. 221–259.
- Голубовский М.Д. Век генетики: Эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт, 2000. С. 262.
- Дзержинский В.Э. Къ учению о Кожевниковской эпилепсии. М.: Типо-литография Т-ва И.Н. Кунеревъ и К°, 1910. 28 с.
- Дзержинский В.Э. Клиническія наблюдёнія въ области невропатологии. М.: Типография Императорскаго Московскаго Ун-та, 1912. 204 с.
- Захарьинъ Г.А. Клиническія лекціи. Труды Факультетской терапевтической клиники Императорскаго Московскаго Университета М.: Имп. Моск. Ун-т, 1895. 328 с.
- Захарьинъ Г.А. Клиническія лекціи и избранныя статьи. М.: Печатня А.С. Снегиревой, 1910. 557 с.
- Корсаков С.С. Курс психиатрии. М., 1901. 677 с.
- Либаккая Т.Е. У истоков генетики. М.: ООО «ИНФОКОР», 2006. 128 с.
- Лункевич В.В. От Гераклита до Дарвина. Т. 1. М.; Л.: Биомедгиз, 1936. 413 с.
- Музрукова Е.Б. Роль цитологии в формировании и развитии общебиологических проблем. М.: Наука, 1988. 273 с.
- Тимирязев К.А. Чарльз Дарвин и его учение. М.: Сельхозгиз. 7-е изд. 1937. 322 с.

**PENETRATION OF MEDICAL AND BIOLOGICAL VIEWS
INTO THE PROBLEM OF HUMAN HEREDITY:
A HISTORICAL AND SCIENTIFIC REVIEW**

R.A. Fando, E.B. Muzrukova

Institute of Natural History and Technique of the RAS, Moscow, Russia,
e-mail: fando@mail.ru, muzrukova@mail.ru

Summary

Human genetics was formed as independent discipline, having done significant evolution within the limits of other sciences, theoretical directions and concepts. They have served as preconditions for its development. The most highly productive empirical area of research of human heredity was medicine as there were different intuitive proofs of inheritance of various illnesses, met in treatises and works of known doctors. However, complexity of human organism as object of research and domination in medicine during long time, basically, of a descriptive paradigm, interfered with fast development of knowledge of human heredity. Nevertheless, many speculative breakthrough of doctors and scientists before the period of mendelism determined a science of time and prepared the base to formation of human genetics.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ БИОСФЕРЫ» (ВОЕ'2007)

С 28 октября по 2 ноября 2007 г. в городе Лутраки (Греция), расположенном на Коринфском перешейке, проходила Вторая международная конференция «Происхождение и эволюция биосферы» (ВОЕ'2007). Конференция была организована под эгидой подпрограммы II программы № 25¹ фундаментальных исследований президиума Российской академии наук «Происхождение и эволюция биосферы». Непосредственными организаторами конференции являлись: Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Палеонтологический институт РАН, Институт цитологии и генетики СО РАН, Институт геологии и минералогии СО РАН. Международный научный комитет конференции включал как ученых, работающих в рамках подпрограмм I и II программы № 25, так и зарубежных ученых из США, Франции, Японии, Бельгии, Норвегии, Канады, Польши. Конференция собрала 182 участника из 12 стран.

В процедуре открытия конференции принимал участие посол Российской Федерации в Греции А.В. Вдовин.

Конференция была междисциплинарной: в ней участвовали представители таких наук, как астрономия, химия, геология, геофизика, палеонтология, экология, микробиология, зоология, ботаника, паразитология, генетика, молекулярная биология, биоинформатика и археология. В работе конференции участвовало большое количество членов РАН: академики Г.А. Заварзин, А.С. Спиринов, В.Н. Пармон, Э.М. Галимов, В.В. Власов, Ю.Н. Журавлев, М.А. Грачев; члены-корреспонденты А.Ю. Розанов, Н.А. Колчанов, М.А. Федонкин, М.Я. Маров, А.В. Каныгин. Среди зарубежных ученых можно указать таких крупных специалистов, как М. Russell, G. Hornesck, R. Hoover, занимающих высшие позиции в международном обществе ISSOL, разрабатывающем проблематику, близкую данной

¹ В 2007 г. программе был присвоен новый номер 18, под которым она сейчас и фигурирует.

конференции. Всех участников конференции объединял интерес к вопросам возникновения, организации и эволюции биосферы.

Конференция ВОЕ'2007 продолжает традицию междисциплинарных подходов к исследованию происхождения и эволюции биосферы, заложенную совещаниями и симпозиумами в Новосибирске (2000, 2005 гг.), Москве (2002 г.) и на Алтае (2003 г.).

ВОЕ'2007 преследовала такие цели, как:

- обобщение материалов, имеющих отношение к проблемам происхождения и эволюции биосферы, накопленных биологами, геологами, химиками, археологами и представителями других специальностей;
- поиск новых междисциплинарных подходов для решения проблем происхождения и эволюции биосферы;
- выработка доступного разным специалистам языка общения, обеспечивающего восприятие результатов по смежным дисциплинам в указанной области.

В отличие от одноименной конференции, проходившей в 2005 г. в г. Новосибирске, на конференции в г. Лутраки были представлены ученые, работающие как в подпрограмме I, так и в подпрограмме II программы № 25 президиума РАН. Вследствие этого тематика докладов на ВОЕ'2007 охватывала более широкий спектр проблем в области астробиологии, геологии и палеонтологии в дополнение к молекулярно-биологическим, биохимическим, эколого-ценотическим, филогеографическим и археологическим направлениям.

Можно сказать, что если на ВОЕ'2005 ученые различных специализаций только начинали находить общий язык в рамках междисциплинарной парадигмы исследований, то результатом ВОЕ'2007 явилось формирование коллектива единомышленников.

В целом круг проблем, рассмотренных на конференции, можно условно разбить на 8 основных направлений. Поскольку многие из

представленных на ВОЕ'2007 результатов были получены на стыке наук, зачастую трудно было решить, в какое из 8 направлений был внесен наибольший вклад тем или иным сообщением. Отсюда и определенная условность приведенной ниже градации.

1. Астробиология, абиогенный синтез и химическая эволюция вещества на догеологических этапах формирования Земли (от проблем пребиотического синтеза органики в космосе, до проблем панспермии и поисков внеземной жизни в Солнечной системе и на планетах других звездных систем);

2. Безматричный синтез органических соединений на биоминеральных системах, биоминералы, биоминералогия (роль минералов в процессе возникновения и эволюции жизни, включая современное биоминералообразование в скелетных и других тканях);

3. Мир РНК (изучение возможностей существования живых систем на базе РНК как важнейшей переходной ступени от предбиологической органики к современному живому миру);

4. Архейско-протерозойские биологические системы (изучение ископаемых останков архейско-протерозойских экосистем, поиск и исследование их современных аналогов);

5. Биогеоароморфозы и коэволюция абиотических и биотических событий (проблемы взаимодействия и коэволюции биосферы с другими географическими оболочками Земли – литосферой, гидросферой, гляциосферой и др., а также климатом);

6. Экосистемно-биоценотическая организация и эволюция (эволюция экосистем фито- и зоогеография, а также экоценотические механизмы эволюции);

7. Генетические механизмы биологической эволюции и корреляция био-геологических событий (генетические механизмы эволюции – от молекулярно-генетических до хромосомных, проблемы взаимодействия эволюционных процессов на молекулярно-биологическом, хромосомном, морфологическом, популяционном, экосистемном и биотическом уровнях, а также проблемы датировки эволюционных событий по «молекулярным часам» и их соотнесение с другими датировками);

8. Механизмы антропогенеза и расселение человека (проблемы антропогенеза, его изуче-

ние археологическими и молекулярно-биологическими методами, а также палеорекострукция древних экосистем и выявление в них роли древнего человека, возникновение одомашненных и синантропных видов).

Остановимся прежде всего на пленарных докладах и устных сообщениях, в которых рассматривались основополагающие проблемы происхождения и эволюции биосферы.

В пленарном докладе Н.Л. Добрецова, Г.А. Заварзина, Н.А. Колчанова и Ю.А. Розанова «The origin and evolution of the biosphere: an interdisciplinary view», открывавшем конференцию, был подведен итог четырехлетней работы подпрограммы II. В лаконичной форме на богатом иллюстративном материале были представлены наиболее яркие результаты по всем 8 вышеперечисленным направлениям в контексте их междисциплинарного характера. Ниже представлены некоторые из выводов этого пленарного доклада.

1. Эволюция жизни протекает стадийно: периоды взрывной генерации разнообразия как в предбиологических самовоспроизводящихся системах, так и биологических (организмы, популяции, экосистемы и биосфера²) сменяются длительными периодами стазиса.

2. Пути генерации разнообразия как на этапе предбиологической, так и биологической эволюции могут быть разнообразны (дарвиновский отбор, нейтральная или близкая к нейтральной эволюция, горизонтальный перенос, симбиогенез и др.). Тем не менее каким бы путем ни шла генерация разнообразия, она всегда канализована. Ограничение «сверху» накладывается внешними условиями – прежде всего динамикой геологических, тектонических и климатических процессов. Ограничение «снизу» задается наследственной памятью самовоспроизводящихся систем, определяющей набор регуляторных отрицательных обратных связей. Взрывное увеличение разнообразия связано с моментами слома таких ограничений. Причины слома могут быть как внешними, так и внутренними.

3. Внешние причины связаны, прежде всего, с коэволюцией биосферы и геосферы. Интер-

² Формализация такой иерархии с последующим математическим моделированием была рассмотрена в сообщении Ю.А. Журавлева и В.А. Аветисова «Hierarchy of biological evolutionary emergence».

ференция необратимых процессов остывания и дифференциации земных недр задает сложную циклику вулканизма, влияющего на подпитку Мирового океана элементами-биогенами, безусловно, необходимыми биосфере, на скорость процессов выветривания, ландшафт и климат планеты. В частности, колебания вулканизма, связанные с перестройкой динамики тепловых конвективных потоков в мантии («плюмовые капельницы»), хорошо согласуются с периодами великих вымираний биоты, выделяемыми палеонтологами.

4. Внутренние причины эволюции связаны с особенностями организации живых самовоспроизводящихся систем. Живые системы (организмы, популяции, экосистемы и биосфера в целом) в периоды стазиса способны накапливать и обнейтральивать изменчивость, не проявляющуюся или слабо проявляющуюся на фенотипическом уровне (так называемая проблема скрытой изменчивости). Накопление скрытой изменчивости возможно в первую очередь за счет обнейтральивающего потенциала контуров с отрицательными обратными связями. Важный вклад вносит также вырожденность кодов, используемых в биологических системах (в том числе и генетического кода). Важно, что обнейтральивающий потенциал, каким бы ни был его молекулярно-биологический механизм, конечен, поэтому стазис не может длиться вечно даже при неизменных внешних условиях. Кроме того, скорости и векторы эволюции на разных уровнях иерархии (молекулярно-биологическом, морфологическом, организменном, популяционном, экосистемно-ценоотическом и, наконец, биосферном) могут существенно различаться. Таким образом, в отличие от классической схемы движущего отбора, когда мутации тестируются сразу после их появления, в момент слома или перегрузки обнейтральивающего механизма мутации будут тестироваться «оптом», случайно подобранными ансамблями, отбор вынужден оптимизировать такие ансамбли (режим «адаптивной оптимизации»).

Следовательно, процесс эволюции мыслится стадийным: сначала исчерпание пространства логических возможностей в рамках существующих ограничений, а затем – слом этих ограничений, формирование нового пространства логических возможностей, его заполнение. За-

полнение может идти несколькими волнами при различном давлении отбора. Можно сказать, что жизнь имеет потенциал прорыва в хаос – к эволюции без ограничений, но вместо этого она создает себе каждый раз новые граничные условия (благодаря которым и выживает в изменившихся условиях среды).

В следующей пленарной лекции «The concept of ordering and the origin of life», – прочитанной Э.М. Галимовым, одним из руководителей подпрограммы I программы президиума РАН № 25, был предложен взгляд на возникновение и эволюцию жизни как формирование все более усложняющегося комплекса сопряженных химических реакций. Критическую роль сыграло включение в этот комплекс реакции гидролиза АТФ. Эта реакция обеспечила энергией все остальные реакции комплекса, став, таким образом, первым универсальным процессом и задав важное граничное условие – в дальнейшем в комплекс могли включаться только совместимые с ней реакции. Следующим граничным условием стало возникновение универсального процесса матричного синтеза нуклеиновых кислот и матричного синтеза аминокислотных катализаторов – белков. Возникновение этих АТФ-зависимых процессов завершило первые стадии биохимического этапа формирования жизни.

На конференции было сделано 10 пленарных докладов по наиболее крупным направлениям исследований, 10 ключевых докладов и 46 устных докладов. Постерная часть конференции из 70 презентаций закончилась круглым столом с краткими выступлениями по проблеме предбиологической эволюции, мира РНК и происхождения клетки. Выступило около 30 ученых, круглый стол вел академик Г.А. Заварзин. На конференции присутствовали западные корреспонденты, освещающие проблемы астробиологии, происхождения эволюции и биосферы.

Большой объем представленных результатов и широкий спектр исследовательских подходов, охватывавший практически весь арсенал средств современной науки (от астрономии до различных областей экологии, молекулярной биологии и антропогенеза), не позволяют в равной мере осветить все сделанные сообщения. Чтобы очертить 8 основных направлений работы конференции, будет рассмотрен, в основном, материал пленарных докладов. Ма-

териал остальных сообщений (устные доклады, устные сообщения, стендовые доклады) будет рассмотрен для конкретизации основных положений пленарных докладов.

Весьма представительны были первые два направления: «Астробиология и абиогенный синтез...» (7 пленарных докладов, 5 устных докладов, 13 устных сообщений и 19 стендовых докладов) и «Безматричный синтез органических соединений...» (9 устных сообщений и 17 стендовых докладов). По существу два этих направления слились в одно более общее: «Астробиология и физико-химические условия возникновения жизни».

В пленарном докладе В.Н. Снытникова «Astrocatalysis» рассмотрены условия и механизмы синтеза пребиотической органики в аккреционном диске протозвезды. Гравитационная нестабильность в таком диске формировала очаги локального изменения плотности газопылевой среды. Именно в таких очагах за счет аккреции твердых частиц (от пыли до комет и астероидов) мог идти планетогенез. При этом очаги формировали грандиозные (сопоставимые по размерам с Солнцем) химические реакторы для синтеза первичной органики. Такие глобальные космохимические реакторы использовали в качестве источника энергии протозвезду, а в качестве катализатора – космическую пыль. Важно, что органика облегчала один из лимитирующих процессов – формирование крупных «комков» – материала для будущих комет, астероидов, метеоритов и планет из мелких пылевых частиц. Набравшие критическую массу такие «комки» могли участвовать в ударной (импактной) аккреции. Таким образом, пребиосфера создавала среду для себя – планеты.

Тема астрокатализа была популярна на конференции. Многочисленные сообщения на эту тему можно разбить на три группы.

Первая группа сообщений касалась проблем функционирования глобальных космохимических реакторов в целом. Например, упомянутый выше аккреционный диск, рассматривавшийся В.Н. Снытниковым, облака космической пыли, о которых шла речь в сообщении М.Б. Симакова «Chemical evolution in open space: a link with the origin of life on earth» и др.

Вторая группа сообщений была посвящена конкретным механизмам астрокатализа в

глобальных космохимических реакторах. Эти вопросы обсуждались в сообщениях следующих авторов: В.А. Отрощенко, Н.В. Васильева «Формирование РНК-олигонуклеотидов на минеральных поверхностях при воздействии ультрафиолета»; М.В. Герасимов и др. «Возможность синтеза органики за счет энергии столкновений метеоритов при формировании Земли и планет»; Г.А. Манагадзе «Синтез органики за счет энергии плазменных факелов, возникающих при метеоритных ударах»; Т.В. Маркелова, О.П. Стояновская – «Роль коагуляции и экзотермических реакций в развитии процессов гравитационной нестабильности и динамики аккреационного диска» и др.

Особо следует отметить доклад В.Н. Пармона «Autocatalytic reactions and natural selection at prebiological steps of the Earth evolution», посвященный вопросам возникновения естественного отбора в автокаталитических и цепных нематричных реакциях пребиотического синтеза органики³. Попытки экспериментально получить такие реакции заставили авторов полностью изменить условия протекания реакции Бутлерова: олигомеризация формальдегида была активирована как фотохимическим, так и каталитическим способом. Важно, что такая совокупность условий (распыленный катализатор, контакт жидкой и твердой фаз, ультрафиолет) могла иметь место как на древней Земле, так и на планетезималиях, астероидах и кометах аккреационного диска.

Третья группа сообщений содержала результаты исследований, проводившихся с помощью космических аппаратов, телескопов и прочих технических средств, направленных на изучение геологических, термохимических, климатических и т. д. условий на планетах Солнечной и других звездных систем. Авторы этих работ пытались ответить на вопрос, могла ли в этих условиях зародиться и эволюционировать жизнь.

³ Классические теоретические работы М. Эйгена, В.А. Ратнера, Дж. Бернала и др. рассматривали естественный отбор в автокаталитических системах с матричным синтезом. Именно матричный синтез обеспечивал механизм запоминания и воспроизведения результатов естественного отбора. Материал для отбора давали ошибки матричного синтеза – мутации. На ВОЕ'2007 была представлена оригинальная теоретическая работа Ю.Н. Журавлева и Е.Я. Фрисмана «The heterogeneity of spatial distribution of primordial organic substance as an initial stage of the biological evolution», посвященная роли матричного синтеза в генерации наследственной и ненаследственной изменчивости.

Поиск планетных систем у звезд лишней раз подчеркнул уникальность нашей Солнечной системы. Наиболее распространенными среди открытых экзопланетных систем оказались системы с «горячими юпитерами». Реконструкции условий на спутниках таких экзопланет и анализу возможности приспособления жизни к экстремально горячим условиям был посвящен доклад Л.В. Ксанфомалити «Physical conditions on Mercury in comparison with satellites of the extrasolar planets considered as possible harbor of life».

Проблемы перехода от предбиологической органики к миру биополимеров рассматривались в направлении 3 «Мир РНК» (1 пленарный доклад, 4 устных сообщения и 3 стендовых доклада). Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что на самом раннем этапе эволюции биосферы мир РНК действительно существовал. Однако предстоит выяснить, соответствовал ли он живым системам клеточного уровня или ограничивался бесклеточными ансамблями самовоспроизводящихся и способных к эволюционному развитию молекул РНК. Открытым остается и вопрос о том, где возник и существовал мир РНК. В пленарном докладе А.С. Спирина «When, where and in which conditions RNA world arise and evolve?» сформулированы основные парадоксы в различных сценариях возникновения мира РНК – гипотетической стадии жизни, на которой РНК выполняла роль матрицы и (в комплексе с ионами металлов) роль ферментов-катализаторов.

«Водный парадокс» заключается, с одной стороны, в нестабильности молекул РНК в воде, а с другой – в необходимости воды для большинства биохимических реакций.

«Конформационный парадокс» состоит в том, что для матричного комплементарного самовоспроизведения лучше всего подходит двуцепочечная РНК, тогда как рибозимы формируются на базе одноцепочечных РНК.

«Геологический парадокс» заключается в небольшом временном интервале, отделяющем «лунную стадию» формирования Земли от появления первых следов жизни в формации Исуа.

Суммируя данные, представленные специалистами в области астрономии и геологии, с одной стороны, и палеонтологии – с другой, можно сказать, что для формирования мира

РНК на Земле и его эволюции в современный белково-нуклеиновый мир слишком мало времени. Поэтому накопление органических молекул, необходимое для возникновения мира РНК, и создание условий поступления в развивающиеся системы энергетически богатых молекул должны были происходить либо на других космических телах (планетах, кометах, астероидах), либо даже идти в условиях открытого космоса на этапе планетогенеза.

Однако такую точку зрения разделяли не все – пессимистический взгляд на возможность возникновения мира РНК на Земле, по мнению В.В. Власова, обусловлен недостаточными экспериментальными исследованиями⁴. Например, в сообщении Р. Baaske *et al.* «Extreme accumulation of nucleotides in hydrothermal pore systems: a solution for the concentration problem of the origin of life?» было показано, что микропористые породы, из которых сложены гидротермальные постройки в условиях сильных температурных градиентов, могут функционировать как реакторы с несколькими компартментами. В одних компартментах таких реакторов идет абиогенный синтез нуклеотидов и олигонуклеотидов. Продукты этого синтеза эффективно удаляются по микроканалам, пронизывающим породу, за счет конвекции и термодиффузии в другие компартменты – донную область пор, где и накапливаются, избегая, таким образом, повторного разложения. Такого типа природные реакторы могут образоваться в условиях вулканической активности в горячих источниках (в том числе, возможно, и в настоящее время).

Наиболее кардинально «водный парадокс» разрешается, если предположить существование «холодного» мира РНК в пространстве, где соприкасаются вода и лед. Географическую оболочку Земли, термохимические условия которой позволяют существовать одновременно твердой, жидкой и газообразной фазам, Дж. Берналл в 1969 г. предложил назвать эквilibриосферой и считал наиболее перспективной с точки зрения зарождения жизни. Современная биосфера Земли включает в себя эквilibриосферу. Эквilibриосфера выявлена и на других телах

⁴ Компромиссный вариант – возможность многократного возникновения мира РНК (в том числе и в настоящее время), утилизирующего как абиогенную (в космосе), так и биогенную (на Земле) органику, обсуждался в кулуарах.

Солнечной системы. Однако Бернал имел в виду «теплую» эквilibriumсферу, предлагая на роль таковой, например, межслоевую воду монтмориллонита и других глинистых минералов. На ВОЕ'2007 широко обсуждалась возможность существования «холодной» эквilibriumсферы как наиболее пригодной для мира РНК.

Так, в сообщениях В.В. Власова «Catalysis in the RNA WORLD» и А.В. Лутая «The nonenzymatic recombination of RNA oligonucleotides catalyzed with magnesium ions» был развит сценарий возникновения мира РНК как постепенного усложнения молекул-рибозимов. Формирование длинных молекул РНК должно было стать ключевым моментом этого сценария. Этот процесс мог идти в два этапа. На первом этапе длинные молекулы РНК могли формироваться в результате процессов рекомбинации коротких олигонуклеотидов, и катализаторами этого процесса могли служить ионы некоторых металлов.

За счет спаривания комплементарных участков таких коротких олигонуклеотидов могли возникать простейшие бинарные рибозимы (например, типа головки молотка). Экспериментально показано, что бинарный рибозим обладает более высокой эффективностью в реакции расщепления, что обусловлено ускорением процессов ассоциации–диссоциации отдельных частей такого рибозима с субстратом. Введение мутаций в неконсервативные районы таких рибозимов позволяет менять их специфичность. Важно, что некоторые из таких рибозимов, например, шпилечный рибозим, эффективно функционируют при температурах ниже нуля. На втором этапе формирования мира РНК за счет работы таких рибозимов в условиях низких температур из коротких олигонуклеотидов должны были синтезироваться длинные молекулы РНК, способные играть роль матриц и взаимодействовать с липидными микросферами.

Однако поскольку существование «холодной» эквilibriumсферы на горячей ранней Земле проблематично, мир РНК приходится вынести в космос, чем сразу разрешается «геологический парадокс». Т. е. мир РНК может оказаться старше Земли. «Конформационный парадокс» разрешается, если предположить, что в ходе эволюции мира РНК был сформирован первичный генетический код, а затем и белково-нуклеиновая жизнь современного типа.

Сформулированные А.С. Спириным парадоксы послужили осью, вокруг которой вращалась дальнейшая дискуссия в рамках направлений «Мир РНК» и «Астробиология». В своем докладе А.С. Спирин рассмотрел лишь один тип реактора, в котором мог идти абиогенный синтез рибонуклеотидов – реактор с полным перемешиванием.

Другой, более эффективный, тип реактора (с разделением фаз) был теоретически рассмотрен в сообщении С.И. Барцева и В.В. Межевикина «On arising matrix synthesis of linear polymers in phase-separated autocatalytic systems». Изучение структуры геологических пород и минералов открывает широкий спектр возможностей для существования реакторов такого типа в природе. Например, сложные системы пор и внутренних полостей гидротерм, межслоевые полости монтмориллонита, согласно И.В. Ильиной с соавторами («Natural montmorillonite clay as prebiotic catalyst»), карбогидраты, по мнению О.П. Пестуновой с соавторами («Prebiotic carbohydrates and their derivatives»).

Такой широкий спектр возможностей делал развернувшуюся дискуссию крайне интересной и насыщенной. Можно сделать вывод, что чрезвычайно перспективно при рассмотрении проблемы биогенеза не замыкаться в рамках одного направления или концепции, а рассматривать весь спектр потенциальных возможностей (в данном случае – типов реакторов⁵, в которых могли идти предбиохимические реакции). Современные исследования показывают чрезвычайно распространенность параллелизмов в эволюции живых организмов. Было бы странно, если бы на добиологической стадии среди гораздо менее сложных систем параллелизмы были менее распространены.

Широко было представлено направление 4 «Архейско-протерозойские биологические системы» (4 пленарных доклада, 15 устных сообщений и 24 стендовых доклада). Основополагающая идея пленарной лекции Г.А. Заварзина «Soda continent and its microbiota» заключалась в том, что недопустимо рассматривать жизнь только с узкобиохимических позиций. Чтобы считаться жизнью, система сопряженных автокатали-

⁵ Еще один тип химического реактора – реактор с «кипящим» слоем был рассмотрен В.Н. Снытниковым в отмеченном выше докладе «Astrocatalysis».

ческих реакций должна не просто самовоспроизводить себя, но самовоспроизводить себя в масштабах планеты. Иначе она обречена на скорое в геологических масштабах времени вымирание в результате исчерпания необходимых для ее поддержания ресурсов и/или внезапного изменения геологических условий.

Иными словами, по мнению автора, жизнь начинается с формирования биосферы, в рамках которой основные биохимические реакции будут сопряжены с геохимическими циклами. Только такая система обладает устойчивостью, чтобы существовать длительное геологическое время. Только такая система способна к дальнейшей эволюции, однако она же ставит жесткие граничные условия этой эволюции – все новое должно вписываться в уже существующую систему биогеохимических циклов. Основным абиогенным циклом Земли служит цикл углерода, так называемый карбонатный цикл. В связи с этим Г.А. Заварзиным была поставлена задача найти простейшую автономную экосистему, сопрягающуюся с карбонатным циклом через цикл органического углерода Сорг. Кроме того, искомая экосистема должна обладать достаточным биоразнообразием, чтобы самостоятельно замыкать остальные биохимические циклы (серы, фосфора, азота, кислорода и др.). Это обязательное условие автономности. Как подчеркнул автор, этим критериям удовлетворяют прокариотические экосистемы содовых озер. Потенциал биохимического биоразнообразия позволяет им эволюционировать в бактериальные экосистемы почв, пресных и соленых (цианобактериальные маты) вод. Таким образом, экосистема содовых озер удовлетворяет условиям предковой экосистемы, из которой в протерозое могло развиваться все прокариотическое разнообразие фототрофной биосферы Земли. Основной тенденцией этой эволюции была специализация тех или иных членов трофического сообщества содовых озер при освоении новых биотопов (включая тела возникших эукариот).

В рамках своей концепции содовых озер Г.А. Заварзин рассматривает биосферу, состоящую из функционально и биохимически специализированных прокариотических клеток. Однако вопрос о месте формирования систем метаболизма и структур самой клетки

автор оставляет открытым. Принципиально возможны три варианта: 1) формирование клетки в условиях содового водоема; 2) занос клеточных форм жизни из космоса и 3) компромиссный вариант – отдельные системы метаболизма формировались в различных биотопах, а их «сборка» в единую клетку происходила в содовых водоемах за счет горизонтального переноса и симбиогенеза. На конференции были рассмотрены данные в пользу всех трех вариантов.

В пользу первого варианта – появления клетки на Земле в результате панспермии – свидетельствуют доклады R. Hoover «Microfossils in carbonaceous meteorites: to the origin and extent of the biosphere» и М.Я. Марова и С.И. Ипатова «Volatiles and biogenic and dust particles». Фотографии артефактов, напоминающих не только прокариотические клетки, но и сообщества, построенные такими клетками, – прокариотические маты – представлены в докладе R. Hoover. Сообщение М.Я. Марова и С.И. Ипатова посвящено участию комет в формировании гидросферы ранней Земли. Авторы отметили также роль космической пыли как потенциального переносчика живых организмов. Эксперименты по выживанию различных бактерий и фагов в условиях кратковременного нагрева до 200 °С показывают, что у «космических путешественников» были шансы уцелеть даже при относительно «жесткой посадке». Интересно подошла к проблеме G. Homeck, рассмотрев в сообщении «Migration as an intrinsic attribute of life» возможность панспермии в свете современных данных об «экстремофильных» микроорганизмах и условиях, при которых споры этих организмов могут переноситься с планеты на планету с сохранением жизнеспособности.

В целом представленные факты дают аргументы в пользу принципиальной возможности заноса на Землю из космоса не только отдельных организмов, но и – что еще более замечательно – целых прокариотических сообществ. Последний момент особенно важен, так как занесенные из космоса сообщества микроорганизмов, связанные уже установившимися трофическими связями, имели гораздо больше шансов колонизировать наземные биотопы (те же содовые водоемы) по сравнению с отдельными бактериями.

В пленарном докладе «The alkaline solution to the emergence of life» (M.J. Russelle) был рассмотрен сценарий формирования клетки в условиях содовых водоемов, содержащих гидротермальные постройки. Сложная ячеистая структура таких построек, обогащенная металлами (прежде всего железом) и серой, могла служить проточным реактором для каталитического синтеза первичной органики. Кроме того, ячейки этой структуры могли аккумулировать в себе компоненты протоклеток до тех пор, пока не сформировались липидная мембрана и цитоскелет. Липидная мембрана должна была формироваться на границе раздела двух сред: 1) холодной, кислой и окисляющей воды Хадейского океана⁶ и 2) горячего, щелочного и восстановительного флюида гидротермы.

В таких условиях, прежде всего, мог возникнуть биохимический ацетил КоА-путь, причем пространственное разделение реакций ацетогенеза и метаногенеза могло служить основой для дивергенции эубактерий и археобактерий. Оба макротаксона могли формироваться одновременно в пространственно разделенных компартментах гидротермальной постройки, используя цикл сопряженных геохимических реакций и общий пул базовых катализаторов. Таким образом, организмогенез мог идти одновременно с экогенезом – формированием первых экосистем.

К компромиссному варианту можно отнести сообщение М.А. Федонкина «Metal catalysts and hydrogen in the initiation of life». Автор делает попытку реконструировать эволюцию биохимических путей, обеспечивающих клетку энергией. Этой же проблеме посвящено сообщение М.А. Федонкина и его зарубежного коллеги R. Hengeveld «Life starting up: the quest for a mechanism». Авторы сравнили данные молекулярной филогении основных ферментов энергетического метаболизма и реконструировали геохимическую обстановку докембрия. Водород был наиболее доступным элементом на древней Земле. В различных молекулярно-биологических филогенетических деревьях водородозависимые прокариоты либо группируются в корневых частях филогенетических деревьев, либо образуют на них рано отходящие

ветки. Суммируя эти факты, авторы приходят к выводу о том, что первичный метаболизм должен был базироваться на механизмах протонного и электронного транспорта. Сопряженные реакции такого типа должны были существовать еще до формирования живой клетки и именно они послужили «энергетическим скелетом» формирующейся протоклетки.

В дальнейшем изменение геохимических условий задавало два тренда эволюции таких протоклеток: 1) освоение ионов различных металлов как кофакторов ферментов (что находит отражение в эволюции активных центров ферментов) и 2) переход от использования водорода к использованию его соединений (что автоматически означало освоение новых биотопов и формирование новых экосистем). Освоение метана, сероводорода и, наконец, воды (что и привело к появлению кислородного фотосинтеза) позволило «подключить» биохимию клеток к глобальным геохимическим циклам. Клетки (экосистемы?), сумевшие сделать это, смогли выйти «из-под опеки» гидротерм, представлявших первичный биотоп, и сформировать глобальную биосферу свободноживущих организмов.

Ряд докладов был посвящен закономерностям эволюции экосистем неопротерозоя, в том числе и непосредственно предшествовавших кембрийскому взрыву. На конференции ВОЕ'2005 эта тематика не рассматривалась. Однако за два прошедших года российскими учеными, работающими по программе № 25 президиума РАН, были получены новые результаты. Выполненное отечественными и зарубежными учеными комплексное обобщение палеонтологических результатов в сочетании с анализом филогенетических процессов в современных экосистемах и молекулярно-филогенетическими реконструкциями позволило более выпукло представить проблемы эволюции метаболизма, появления многоклеточности и сложных морфологических структур.

Так, в пленарном докладе А.Ю. Розанова «Environments at the early Earth» был дан критический обзор последних данных по геологии и палеонтологии докембрия. По мнению докладчика, датировки возникновения основных макротаксонов должны быть удревнены, а представления об экстремальных условиях в докембрии как минимум пересмотрены: усло-

⁶ Или все-таки озера? – о факторе глубины в докладе не говорилось.

вия, близкие к фанерозойским, должны были сформироваться значительно раньше.

Представленные данные свидетельствуют о том, что если не сами современные таксоны, то характерные морфологические инновации (поровые комплексы типа эукариотических, многоклеточность уровня Metazoa и Metaphyta, мышечная система уровня круглых и кольчатых червей, не говоря уже об уровне кишечнорастворимых) возникают уже в глубоком докембрии (порядка 2–1 млрд лет назад)⁷. В таком случае морфологический расцвет вендской и кембрийской фауны должен быть подготовлен длительной эволюцией высокоорганизованных эукариот. Но возникает другая проблема – внезапное по геологическим меркам возникновение таких эукариот на древней Земле.

Тему эволюции энергетического метаболизма продолжали устные сообщения, посвященные так называемому «кислородному парадоксу»: данные молекулярной филогении свидетельствуют о том, что основные ферменты окислительного метаболизма сформировались еще до закисления атмосферы.

Возможные решения этого парадокса представлены рядом авторов: А.Ю. Розанов – пересмотр датировки закисления атмосферы; Г.А. Заварзин – наличие локальных окисленных «карманов» в глобальной бескислородной биосфере; A.L. Ducluzeau и соавт. – предположение о том, что роль кислорода могли выполнять другие субстраты, например – NO («Was nitric oxide the vanguard molecule for dioxygen in biological energy conversion?»).

В свете рассмотренных выше вопросов большой интерес вызвало также сообщение S. Grimaldo (C. Brochier и соавт. «Origin and evolution of bacterial aerobic respiration: implications for early earth atmosphere»), которая представила результаты молекулярно-филогенетического анализа оксидативных генов прокариот, заставляющие пересмотреть наши представления о приобретении прокариотами способности к жизни в кислородной атмосфере.

⁷ Косвенно о формировании примерно в это же время современного типа рециклирования органического углерода в масштабе биосферы говорят и данные изотопного анализа окаменевших докембрийских нефтей месторождения Шуньга в Северной Карелии, полученные П.В. Медведевым, М.А. Мележицом и М.М. Филипповым (Palaeoproterozoic petrified oil field (Shunga event)).

Помимо уже упоминавшихся содовых озер, были предложены и рассмотрены другие аналогии архейско-протерозойских экосистем:

1) О.П. Дагурова и соавт. – экосистемы гидротерм пресных вод (Байкал) («Biogeochemical cycle of methane in extreme water systems»);

2) Д.Д. Бархутова – экосистемы гидротерм соленых вод (Тихий океан) («The structure and functioning of thermal springs microbial communities in rift zone»);

3) В.Ф. Гальченко и соавт. – экосистемы полярных озер Шпицбергена и Антарктиды («Extreme microbial communities as an extraterrestrial life model»);

4) N. McLoughlin и соавт. – бактериальные экосистемы трещин подушечных лав и вулканического стекла (пленарная лекция «Volcanic glass a habitat for the origins and evolution of microbial life»).

В первых двух случаях бактериальные экосистемы продемонстрировали довольно высокое биоразнообразие. Что касается последнего случая, потенциал биоразнообразия прокариотических экосистем еще предстоит установить.

Пленарный доклад «Evolutionary insights from studies on viruses of hyperthermophilic Archaea» (R.A. Prangishvili и соавт.) была посвящена изучению биоразнообразия такого важного компонента биосферы, как виросфера. Пионерские исследования вирусов гипертермофильных архей выявили значительное разнообразие их морфотипов, прямые аналоги которых у бактериофагов и вирусов эукариот отсутствуют. Авторы делают предварительное заключение о возможности независимого формирования и эволюции виросферы архей.

Наконец, ряд докладов и сообщений был посвящен ископаемым находкам многоклеточной макрофауны неопротерозоя и закономерностям строения и эволюции ее представителей. В сообщении Д.В. Гражданкина «Late proterozoic evolution of macrobenthos» был приведен критический обзор данных по наиболее древним макробиотам докембрия: Хатиспитской, Авалонской, Эдиакарской и Намской.

Положение ископаемых находок позволяет говорить о захоронении *in situ*. Таким образом, на основе взаимного расположения отдельных организмов можно реконструировать экосистемные группировки. Беломорская биота позд-

него венда Восточно-Европейской платформы является единственной палеонтологически обоснованной совокупностью макроскопических организмов протерозойского возраста, палеогеографический ареал расселения которой не приурочен к изолированным обнажениям, а прослежен на достаточно протяженной территории ~ 2000 км от Юго-Восточного Беломорья до Южного Урала. Следовательно, очаговый характер докембрийских экосистем донных организмов не обусловлен какими-то частными моментами, а является характерной и важной чертой экосистем докембрия. Компактные скопления организмов различной морфологии разделены территориями, бедными ископаемыми.

В то же время уникальная морфология представителей докембрийской макрофауны требует крайней осторожности при реконструкции их образа жизни и таксономического статуса. Хорошо оформленные останки несомненно обладающих подвижностью представителей проартикулят и вендобионтов позволяют отнести их к Metazoa довольно высокого уровня организации (сравнимой как минимум с современными плоскими червями и, может быть, в отдельных аспектах – с членистоногими и иглокожими). В случае проблематичных представителей удоканской биоты это невозможно. Критический обзор попыток реконструкции *Udokania* был представлен в сообщении А.А. Терлеева и коллег «Biogeological problems in recognition of multicellular organisms in lower Proterozoic». Особенности организации позволяют с одинаковым успехом интерпретировать *Udokania* то как многоклеточных животных, то как грибы, а то и как следы жизнедеятельности неизвестных колоний протистов или колониальных прокариот на поверхности строматолитов.

Сложная и во многом противоречивая морфология неопротерозойских многоклеточных говорит об их уникальном систематическом положении. Если зоны фанерозоя удастся хорошо соотнести с формированием таксономических групп различного уровня иерархии (в ходе кембрийского взрыва сформировались типы, в ходе ордовикской революции – основные классы и т. д.), то, экстраполируя на докембрий, остается предположить, что неопротерозойские организмы должны относиться к «надтипам», аналогов

которым нет в современной систематике. К такому выводу пришел С.В. Рожнов в своем сообщении «Morphogenesis and adaptations: changes in consumers composition of marine communities in the early Paleozoic».

В направлении 5 «Биогеоароморфозы и коэволюция абиотических и биотических событий» было представлено 7 докладов, 13 стендовых докладов. В сообщениях Д.В. Шварцмана (D.W. Schwartzman) «Biospheric self-organization and И.С. Барскова Paleobiodiversity and paleoclimatology» было показано, что колебания кривой биоразнообразия предопределяются климатом, который в свою очередь зависит от сочетания ряда космических и геодинамических факторов.

О.Н. Зезина представила крайне интересные данные о реликтах фауны океана Тетис в современных океанах и объяснила их распределение изменением циркуляции гидросферы Земли («Relics of the Tethys Sea fauna in the recent oceans»).

Крайне интересный материал по эволюции радиолярий представила В.С. Вишневецкая («Evolutionary model of radiolaria in a normal or regressive phases and some genetic modifications»). В отличие от прочих палеонтологических находок в случае радиолярий мы имеем ископаемые выборки, состоящие потенциально из многих миллиардов фоссилизированных организмов хорошей сохранности, с коротким жизненным циклом и захоранивавшихся в донных осадках водоемов последовательно. Применение методов популяционной генетики при анализе таких выборок представляется перспективным и плодотворным для контактов между генетиками и палеонтологами.

В рамках направления 6 «Экосистемно-биоценотическая организация и эволюция» (1 пленарный доклад, 6 устных сообщений, 14 стендовых докладов) привлекал внимание уникальный материал по сравнительно-фаунистическому анализу событий пермо-триасового кризиса. Одной из причин этого самого грандиозного из известных вымираний является интерференция таких событий геодинамики, как дрейф континентов (образование и раскол суперматерика Пангеи) и усиление плюмового вулканизма (массовые излияния базальтов, образовавших траппы Тунгусского бассейна).

В сообщениях Т.Б. Леоновой «Ammonoid evolution in marine ecosystems before P/T crisis», А.Г. Сенникова и В.К. Голубева «Permo-triassic transition in Russia, South Africa and China» на фоне этих событий прослежены изменения как в морской, так и континентальной биоте. Интересно, что в последнем случае проведено сравнение динамики изменения видового состава фаун, по-разному удаленных во времени и в пространстве от областей массового вулканизма (характеризуемого по мощности траппов). Выявлен поразительный параллелизм в характере структурных изменений в фаунах Восточной Европы, Южной Африки (наиболее удаленной от центров вулканизма) и Китая. Свойственные для триаса группы появились уже в конце перми. Границу перми и триаса преодолело значительное количество таксонов, не представленных в геологической летописи в период кризиса, но вновь в изобилии появляющихся в ней позднее (таксоны-«призраки»). В то же время в геологической летописи фиксируются группы, приспособленные к жизни во время кризиса (таксоны катастроф).

Во всех изученных фаунах происходили вымирание доминирующих хищников – зверозубых горгонопсов и травоядных – парейазавров, характерных для перми, и их замещение хищниками-архозаврами, характерными для мезозоя, и травоядными дицинодонтами – листрозаврами, вымершими в конце триаса. Однако в Восточной Европе ранние текодонты сменили горгонопсов уже в конце перми, а в Южной Африке и Китае – только в начале триаса. Разброс временных параметров пермо-триасового кризиса в разных фаунах на фоне общего структурного параллелизма позволяет сделать вывод: хотя причина биоценологического кризиса во всех исследованных случаях общая (факторы геодинамики – вулканизм, дрейф континентов), сам кризис развивается по присущим ему внутренним законам, коренящимся в трофической структуре биогеоценоза.

В интересном сообщении Ю.В. Гамалей и соавт. «Ecological evolution of the phloem of dicotyledonous plants» рассмотрели эволюцию проводящих тканей растений в связи с формированием господствующих ландшафтов. В частности, последняя (неогеновая) вспышка эволюции флоэмы связана с формированием степных ландшафтов.

Особенно ярко необходимость междисциплинарного подхода в изучении эволюции была продемонстрирована в рамках направления «Генетические механизмы биологической эволюции и корреляция био-геологических событий» (1 пленарный доклад, 8 устных сообщений, 14 стендовых докладов). В докладе Н.А. Колчанова и соавт. «Adaptive evolution of genetic systems» был подведен итог проводившимся в течение двух лет в лаборатории теоретической генетики ИЦиГ СО РАН исследованиям адаптивной эволюции генных сетей эмбриогенеза. Адаптивная эволюция транскрипционных факторов, морфогенов и их рецепторов, связанных с онтогенезом, коррелирует на филогенетическом дереве с крупными ароморфозами (появление крупных таксонов билатерий, выход позвоночных на сушу и т. д.), но затрагивает лишь те таксоны, эмбриогенез которых характеризуется сложной и гибкой системой эмбриональных индукций. Действительно, адаптивная эволюция, как правило, затрагивает домены белка, либо связанные с установлением скорости и дальности ответа на морфоген (или иной сигнал), либо определяющие специфичность действия сигнала в разных типах клеток, тканей и органов, или же, наконец, на домены, отвечающие за интеграцию различных генных сетей в онтогенезе. Таксоны, в эмбриогенезе которых такая система не была сформирована (губки, членистоногие, возможно, бескишечные турбеллярии), оказались не затронуты адаптивной эволюцией. Таксоны, у которых такая система была редуцирована (нематоды), демонстрируют адаптивную эволюцию, но без связи с морфологическими новациями. Приуроченность основных событий адаптивной эволюции генов морфогенеза к моментам диверсификации основных типов вызвала живой интерес палеонтологов. Такая картина хорошо согласуется с фаунистической динамикой венд-кембрийского, кембрий-ордовикского и пермотриасового кризисов: сначала наблюдается период взрывного появления эфемерных групп с высоким разнообразием и всеветным распространением. Затем быстрая адаптивная эволюция сменяется становлением долговечных линий со стабильной морфологией и локальными ареалами существования.

Роли рекомбинации и гибридизации в эволюции был посвящен доклад П.М. Бородина

«Genetic recombination in the light of evolution», в котором была развернута эпическая картина возникновения эукариотического кроссинговера путем рекрутирования различных элементов репарационных систем прокариот. Формирование систем приблизительного и точного взаимного опознавания гомологичных хромосом явилось ключевым моментом эволюции эукариот, поскольку позволило превратить рекомбинацию из случайного факультативного процесса в точный, облигатно связанный с размножением. Примечательно, что все белки, связанные с тонким механизмом опознавания хромосом, принадлежат к тем семействам, которые у прокариот и в соматических клетках эукариот участвуют в репарации мутационных повреждений ДНК. Автор рассмотрел эволюционный и экологический смысл эмпирических правил кроссинговера (распределение сайтов рекомбинации по геному, правило обязательного обмена, правило теломерного пика, правило светлого района), а также эволюционный смысл и возможные механизмы изменения частоты кроссинговера в филогенезе и онтогенезе. Повидимому, в филогенезе естественный отбор способствует фиксации инверсий, переносащих на края хромосом (т. е. в рекомбинационно горячие зоны) именно те блоки генов, которые нужно часто перетасовывать, и наоборот в холодные зоны попадают те блоки генов, в которых рекомбинация приводит к образованию нежизнеспособных гамет и организмов. Если в филогенезе происходит рост размеров и продолжительности жизни представителей таксона, то будут фиксироваться мутации, повышающие частоту кроссинговера, – с ростом времени смены поколений растет вероятность, что потомки будут жить в несколько ином мире, чем их родители. Наконец, существуют механизмы, позволяющие особям кратковременно оперативно менять частоту кроссинговера при стрессе (наиболее вероятно, что вследствие стресса изменяется частота образования двунилевых разрывов и сила интерференции, т. е. доля разрывов, репарируемых по кроссоверному и некроссоверному пути).

В сообщении Д.В. Политова сформулировано совершенно новое представление о гибридогенном трансгрессивном видообразовании, не требующем образования полиплоидов, – обмен

генами осуществляется у гибридов первого поколения за счет рекомбинации («Patterns of reticulate of the boreal zone»). Отметим своеобразную «зеркальную» взаимодополнительность фактов, сообщенных в докладах П.М. Бородина и Д.В. Политова. В первом случае обмен генов между далеко разошедшимися в эволюции расами одного и того же вида оказался затруднен из-за того, что кроссинговер между отдельными гомологичными участками хромосом оказался заблокированным. Во втором случае наоборот обмен генами между родственными видами оказался возможен из-за того, что отдельные участки хромосом сохранили способность вступать в кроссинговер.

В докладе Н.И. Абрамсон и А.Ю. Костюгова «Application of molecular markers in the studies of phylogeny and phylogeography: advances, pitfalls, and perspectives of development» представлен очень важный и крайне полезный обзор работ по молекулярной филогенетике и филогеографии, показаны сильные и слабые стороны этих подходов и обозначены направления будущих исследований. Авторы подчеркнули, что при проведении филогенетической реконструкции микроэволюционных событий необходимо обязательно проверять адекватность выбранного молекулярного маркера таксономическому рангу исследуемой группы. Маркеры, хорошо работающие на уровне семейств и отрядов, могут быть совершенно непригодны для изучения видов и субвидовых таксонов. Необходимо также изучить полиморфизм выбранного локуса и собрать все доступные данные по образу жизни и экологическим предпочтениям изучаемых таксонов. И только в том случае, если вся совокупность данных не находит объяснения в рамках существующей систематики, следует предлагать новую классификацию таксонов.

Оригинальной особенностью подпрограммы II программы № 25 является включение в общий контекст эволюции биосферы вопросов происхождения человека и его взаимодействия с окружающей средой. В рамках направления 8 «Механизмы антропогенеза и расселение человека» были представлены 1 пленарный доклад, 7 устных сообщений и 6 стендовых докладов. Следует отметить, что тезис о возможности гибридогенного трансгрессивного видообразования неожиданно нашел свою параллель в проблемах

антропогенеза. На основе изучения ископаемого материала и артефактов из пещеры Оби-Рахмат и ревизии ранее изученного ископаемого материала сформулировано представление о гибридогенном происхождении неандертальцев и кроманьонцев (S.V. Vasiliev «Problem of cross-breeding at late stages of human evolution», T.B. Viola, H. Seidler «Middle palaeolithic human remains from Central Asia and Siberia – neanderthals or modern humans?»). Согласно С.В. Васильеву, гибридизация (или метисация) шла между различными морфотипами гейдельбергского человека. Возможно, гибридизация имела значительное распространение в роде *Homo* и его предков, поскольку на путь гоминизации параллельно вступали разные ветви гоминид. Молекулярно-генетические данные в настоящее время не могут ни подтвердить, ни опровергнуть эту гипотезу (в основном из-за фрагментарности ископаемого генетического материала неандертальца).

А.П. Деревянко и А.И. Кривошапкин («Modern human origin and appearance behavior: look from Central Asia») предприняли очень интересную попытку реконструировать образ жизни и поведения древнейшего населения Азии на основе анализа остатков материальной культуры. Сложный комплекс «поведения современного человека» (включающий появление совершенной охотничьей тактики с закономерным изменением объектов охоты по сезонам, развитие сложных отношений внутри и между человеческими коллективами, освоение суровых ландшафтов и пр.) сформировался неодномоментно, что противоречит точке зрения о спонтанном появлении современного человека в результате быстрой эволюции отдельных генов, регулирующих развитие мозга, распространенной на Западе.

Следует отметить также замечательное по форме и содержанию междисциплинарное сообщение А.К. Агаджаняна «Reconstruction of paleoenvironment and conditions of the habitability of the ancient man by the example of northwestern Altai». Соотнеся результаты археологических раскопок в Денисовой пещере (Алтай, бассейн р. Черный Ануй) с тщательной палеонтологической реконструкцией окружающих ее экосистем (тундростепь, степь, лес, горный лес) и палеоклиматической реконструкцией (по данным ископаемой фауны летучих мышей и грызунов, впадающих в зимнюю спячку), автор сумел

убедительно показать динамику воздействия хозяйственной деятельности первобытного человека на вмещающую экосистему и зависимость этой динамики от изменений климата.

Очень интересное сообщение о сравнении профилей ДНК современного и древнего населения Сибири представил А.С. Пилипенко с соавт. («Similarity of mitochondrial DNA patterns in ancient and modern indigenous West Siberian populations»).

В заключение следует подчеркнуть, что ВОЕ'2007 – единственная из известных нам конференций, проводившихся мировым научным сообществом, на которой был рассмотрен столь широкий круг вопросов происхождения и эволюции биосферы: от проблем астробиологии (синтез пребиологической органики, поиск жизни на других космических телах и др.) через возникновение молекулярно-генетических и клеточных систем до эволюции экосистем и биоты в целом (с акцентами на коэволюцию биосферы и геосферы) и заканчивая антропогенезом и расселением человека. Все эти направления, в представлении результатов которых на конференции очень большой вклад внесли российские ученые, характеризовались междисциплинарностью подходов и широким охватом материала.

Конференция ВОЕ'2007, по мнению участников, оказалась удачной. Следует отметить значительно более высокую эффективность междисциплинарных исследований российских участников в сравнении с зарубежными докладчиками, что может оцениваться как положительный эффект от 4-летнего функционирования программы «Происхождение и эволюция биосферы». Ученые, работающие в рамках программы № 25 президиума РАН «Происхождение и эволюция биосферы», составляли не более половины всех участников конференции ВОЕ'2007. Тем не менее сетка из 8 направлений, соответствующих крупным разделам этой программы, позволила всем участникам, даже работающим в очень удаленных областях, найти своих заинтересованных слушателей. Такое взаимопонимание свидетельствует о правильности концепции междисциплинарных исследований, проводимых в рамках программы «Происхождение и эволюция биосферы».

Конференция показала обоснованность концентрации усилий участников программы

№ 25 президиума РАН вокруг ее заявленных целей, а также возможность и целесообразность более тесной координации между собой двух подпрограмм.

Конференция еще раз подтвердила эффективность исследования проблем происхождения и эволюции биосферы на основе междисциплинарного подхода с позиций геологии, палеонтологии, экологии, генетики, молекулярной биологии, катализа, физики, химии и др. Реальный эволюционный процесс невозможно свести к эволюции ни на одном из иерархических уровней организации живых систем и биосферы в целом (молекулярно-биологическом, кариотипическом, организменном, популяционном, биогеоценотическом). Именно это обуславливает необходимость ее изучения в рамках междисциплинарных подходов. При этом в методологическом плане существенно рассматривать возможно более широкий спектр альтернативных объяснений, добиваясь системного взгляда на проблему, столь характерного для великих натуралистов прошлого: Ч. Дарвина, А. Гумбольдта, В. Вернадского и многих других, трудами которых и сформулировано само понятие «биосфера».

В пост-туре, включавшем посещение знаменитого древнего общезлинского культового центра Дельф с его храмами, театром и стадионом, а также действующего монастырского комплекса Метеор, приняло участие большинство участников, что обеспечило возможность дальнейших двухдневных дискуссий и обсуждений междисциплинарных проблем. Вся заявленная программа работы выполнена без исключений.

Проведение этой конференции показало, что при поддержке посольств России и Российских домов культуры и науки российские ученые могут организовывать подобные мероприятия за рубежом на высшем мировом уровне, вовлекая в сотрудничество самые широкие круги мирового сообщества.

Участники конференции и посол Российской Федерации в Греции А.В. Вдовин обратили также внимание на следующие обстоятельства:

1. Исследование происхождения и эволюции биосферы может включаться в межправительственные соглашения как консолидирующая проблема, которая представляет долговременный общественный и научный интерес для нескольких стран. Важно отметить, что, хотя развитие самого сотрудничества между Россией и другими странами в этой области не связано с высокими затратами, непосредственно в самих странах-участниках проведение работ потребует использования наивысших технологических и научных достижений в самых разных областях. К таким областям можно отнести ракетно-космическую для изучения Солнечной системы и экзопланетных систем, высокопроизводительные вычислительные системы, биотехнологии, химические технологии, IT-технологии, средства и методы наук о Земле и т. д. Такое сотрудничество должно включать гуманитарные и философские стороны проблемы и широкие образовательные программы, в том числе как средство и предмет общения с широкими слоями общественности.

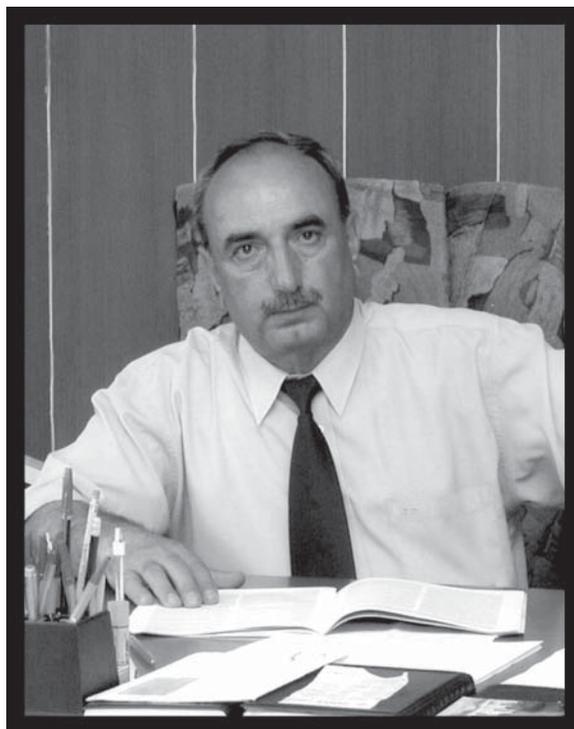
2. Российское научное сообщество и Российская академия наук в лице своих институтов могут выполнять экспертное сопровождение самых сложных междисциплинарных программ международного характера.

3. Развитие этого направления позволит внести вклад в экспертные оценки по долгосрочным политическим решениям, связанным с такими проблемами, как последствия глобальных климатических изменений, участие в различных экологических программах, участие в таких соглашениях, как Киотский протокол.

4. Поддержка развития этого направления в Российской Федерации может быть осуществлена через межправительственные программы, в частности Греции и России. При этом с российской стороны целесообразно вовлечение в это сотрудничество Министерства образования и науки, Российской академии наук, Российских фондов фундаментальных и гуманитарных исследований.

В.В. Суслов, ИЦиГ СО РАН
В.Н. Снытников, ученый секретарь конференции ВОЕ'2008,
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА А.А. АЛЬДЕРОВА



10 июля 2008 г. ушел из жизни заслуженный деятель науки Республики Дагестан, доктор биологических наук, профессор Альберт Абдуллаевич Альдеров.

А.А. Альдеров родился 3 августа 1952 г. в Сулейман-Стальском районе, с. Куркент Республики Дагестан.

После окончания Дагестанского сельскохозяйственного института в 1974 г. он поступил на работу в лабораторию гетерозиса Дагестанской опытной станции ВНИИР им. Н.И. Вавилова и работал в качестве младшего научного сотрудника. В 1975–1976 гг. служил в рядах Вооруженных сил (ВМФ) СССР. В 1976–1979 гг. был аспирантом, а в 1989–1991 гг. – докторантом отдела генетики ВНИИР им. Н.И. Вавилова. В 1979–1988 гг. работал в должности младшего, старшего, ведущего научного сотрудника и заведующего лабораторией частной генетики пшеницы, с 1992 по 10.07.2008 гг. – директором

Дагестанской опытной станции и заведующим отделом частной генетики и генетических ресурсов пшеницы. За время работы, учебы в аспирантуре и докторантуре Альберт Абдуллаевич проявил себя как высокоэрудированный, талантливый, инициативный ученый и хороший организатор.

Вся научная трудовая деятельность А.А. Альдерова была связана с Всероссийским научно-исследовательским институтом растениеводства им. Н.И. Вавилова и его Дагестанской опытной станцией. А.А. Альдеров осуществлял научное и организационное руководство работами по пополнению, комплексному изучению, сохранению в живом виде и эффективному использованию мирового генофонда зерновых, овощных, плодовых культур и винограда.

В 1982–1987 гг. он руководил экспедиционным отрядом по сбору культурных форм зерновых культур и их диких сородичей по Се-

верному Кавказу и Закавказью, а в 1994–2003 гг. возглавлял российско-японскую экспедицию по сбору эгилопсов и свеклы на территории Южного Дагестана. По его личной инициативе в 2001 г. была организована экспедиция по сбору исчезающих стародавних и местных форм плодовых культур Дагестана.

Он был ведущим специалистом в области частной генетики зерновых культур. Впервые в нашей стране в 1984 г. на Дагестанской опытной станции ВНИИР им. Н.И. Вавилова была организована лаборатория частной генетики тетраплоидных пшениц, где наряду с продолжением комплексных исследований генетики высоты растения под его руководством были сформулированы, начаты и выполнены исследования по генетике типа развития, устойчивости к мучнистой росе, бурой ржавчине, солевому стрессу и крупнозерности. Практически по всем названным направлениям исследований тетраплоидных пшениц под руководством А.А. Альдерова выполнены и защищены кандидатские диссертации, развитие его идей продолжается.

Круг его интересов был очень разносторонним и масштабным. Под его руководством выполнены диссертационные работы по пшенице, тритикале, овсу. Им опубликовано 70 научных работ, в том числе монографии «Генетика короткостебельности тетраплоидных пшениц», «Теоретические и прикладные аспекты исследований генетических ресурсов пшеницы в Дагестане», «Внутривидовое разнообразие ячменя культурного (*H. vulgare* L.) по устойчивости к

шведской мухе». Под его редакцией выпущены 2 тома трудов по прикладной ботанике, генетике и селекции.

Следует отметить, что несмотря на сложную социально-экономическую обстановку в стране, а также и в научной сфере, в период его руководства Дагестанской опытной станцией ВНИИР и при его активной научной поддержке на опытной станции выполнено и защищено 9 кандидатских диссертаций, из которых 8 – по зерновым культурам и 1 – по овощным. Он не только сохранил все сложившиеся направления исследований на станции, но и способствовал их дальнейшему развитию.

А.А. Альдеровым создана научная школа по частной и сравнительной генетике родов *Triticum* L., *Hordeum* L., *Avena* L. и *Triticale*, занимающаяся системным изучением внутривидового разнообразия основных вариантов изменчивости перечисленных таксонов по селекционно-ценным признакам и последующим агробиологическим, генетическим и иммунологическим изучением их с целью создания доноров и выделения нового исходного материала для адаптивной селекции зерновых культур.

А.А. Альдеров активно участвовал в общественно-научной работе: являлся председателем ученого совета Дагестанской опытной станции ВНИИР, членом секции по научному обеспечению выращивания зерновых культур при МСХ Республики Дагестан и членом Совета по аграрной политике при правительстве Республики Дагестан.

Коллектив Дагестанской опытной станции ВНИИР им. Н.И. Вавилова

Журнал «Информационный вестник ВОГиС» включен ВАК Минобрнауки России в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (по биологическим наукам, на соискание доктора наук). (Редакция, апрель 2008 г.: <http://vak.ed.gov.ru>)

Журнал «Информационный вестник ВОГиС» включен в федеральный почтовый Объединенный каталог «ПРЕССА РОССИИ». Персональный подписной индекс № 42153.

Отредактировано и подготовлено к печати
в редакционно-издательском отделе ИЦиГ СО РАН

Редакторы: А.А. Ончукова, И.Ю. Ануфриева
Дизайн: А.В. Харкевич
Компьютерная графика: А.В. Харкевич, Т.Б. Коняхина
Компьютерная верстка: Н.С. Глазкова

Подписано в печать 1.09.2008 г.
Формат бумаги 60×84 1/8. Усл.-печ. л. 25,8. Уч.-изд. л. 23,9
Тираж 400. Заказ 298.

Отпечатано в типографии ГУ «Издательство СО РАН»
630090, Новосибирск, Морской проспект, 2