



**СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:**

1. Памяти С.М.Гершензона.  
Впереди событий и в стороне от признания
2. Ольге Ивановне Майстренко  
75 лет
3. Общая биология и частная генетика прионов
4. Существует ли ассоциированный с прионами патогенный агент?
5. Охрана селекционных достижений в Российской Федерации
6. О потенциальных возможностях использования Т-ДНК почвенных бактерий
7. Японские научные общества
8. Рак предстательной железы: наука предлагает новый подход к оценке риска заболеваний

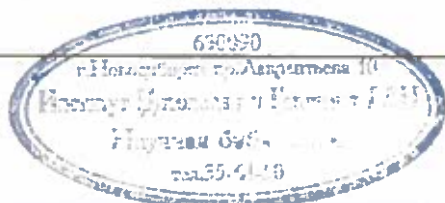


ТРУДЫ  
СЭИ, УА, 1998, №10

*Умер Сергей Михайлович Гершензон, выдающийся советский, российский, украинский генетик. Мы познакомились с ним на Международном генетическом конгрессе в Токио в 1963 г. В середине 70-х годов мы сотрудничали по вопросам межклеточной комплементации мутаций, индуцированных чужеродной ДНК у дрозофилы. Долгие годы мы поддерживали доверительные и взаимно уважительные отношения. Я написал рецензии на его основные книги, вышедшие в последние годы. Последняя из этих рецензий не успела выйти из печати и фактически стала его некрологом. Ниже эта рецензия приводится полностью. Несколько сокращенный вариант печатается также в журнале «Природа».*

**ВПЕРЕДИ СОБЫТИЙ И В СТОРОНЕ ОТ ПРИЗНАНИЯ**

Некоторые специалисты считают, что религия – это не только учение о божестве, но и образ жизни. Это очень правильное соображение. Точно так же и наука – это не только сухие сведения о законах природы, но и образ жизни людей, делающих эту науку: их личности, взлеты и падения, догадки и озарения, успех, мораль, научная этика, и постоянное влияние общества, в котором живут и работают ученые.





В 1992 г. ведущий американский журнал «Science» (1992, 258, N 5079, 25) посвятил свою рубрику News & Comments личности Сергея Михайловича Гершензона, академика Национальной Академии наук Украины, Героя Социалистического Труда, одного из патриархов советской генетики последних десятилетий. В 1996 г. С.М.Гершензону исполнилось 90 лет. В 1997 г. в Киеве на английском языке вышла книга S.M.Gershenson and Yu.N.Alexandrov «Molecular Mechanisms of Mutagenicity of DNA and other natural and synthetic polynucleotides». Все эти вехи и даты дают повод оглянуться на сделанное С.М.Гершензоном в науке на фоне социальной действительности прошедших десятилетий.

Прежде всего, приведем (с небольшими сокращениями) очерк из журнала «Science».

### Вся жизнь в борьбе за настоящую науку

Чтобы понять, насколько трудно было заниматься наукой на Украине за последние 70 лет, рассмотрим карьеру Сергея Гершензона... Западные Нобелевские лауреаты подтверждают, что дважды он был близок к получению Нобелевской премии.

Принимая посетителя в своей аккуратной киевской квартире, которую он занимает со своими двумя дочерьми, Гершензон крепко пожимает руку, что удивительно для его хрупкого сложения. Два года назад (в 1990 г. — В.Р.) он перестал работать в лаборатории, но продолжает писать статьи и мемуары в своем кабинете, заполненном книгами, как и его спальня. Его библиотека содержит научные труды на немецком, русском и английском, а также работы по истории и литературе. В течение долгого времени на Украине, как и в остальной части Советского Союза, обладание такими книгами, особенно западными работами по генетике, давало повод для обвинений, вплоть до заключения.

В этом контексте трудно вспомнить, что Советский Союз, и особенно Москва, были колыбелью современной генетики, где местными и приезжими западными исследователями были сделаны многие выдающиеся первооткрытия. Например, Гершензон, который был одним из первых генетиков по образованию (предыдущее поколение начинало как ботаники и зоологи), работал в московской лаборатории американского генетика Г.Г.Меллера, который в 1946 г. получил Нобелевскую премию за открытие мутагенного действия рентгеновых лучей.

Круг генетиков, с которыми Гершензон работал, будучи студентом и молодым исследователем, включал таких наиболее известных московских генетиков как Н.И.Вавилов, который обнаружил мировые центры происхождения культурных растений, и С.С.Четвериков, один из основателей популяционной генетики. В сталинскую эпоху некоторые из этих людей погибли или попали в заключе-

ние, в частности за отказ изменить свою убежденность в менделевской генетике, другим, подобно Гершензону, пришлось изменить область исследования.

До 1937 г. Гершензон успешно работал в известном вавиловском Институте генетики АН СССР, в Москве. Вскоре ему предложили лабораторию в АН Украины, в Киеве. До 1937 г., говорит Гершензон, он почти не сталкивался с какой-либо дискриминацией. «Антисемитизм среди интеллигенции тогда практически отсутствовал», — вспоминает он. Но вскоре это изменилось. Как раз когда Гершензон подготовил свой первый крупный вклад в современную генетику, статью, демонстрирующую важность ДНК в генетике, между Германией и Советским Союзом началось война Гершензон и его семья избежали нацистов, которые в 1941 г. захватили Киев и уничтожили 34 тыс. евреев в течение двух дней, 29 и 30 сентября, а затем вскоре — и все остальное еврейское население. Он провел остальную часть войны в эвакуации на Урале, разрабатывая репелленты против насекомых, в частности против мух, переносчиков тифа.

Статья Гершензона о ДНК, которая в конце концов была опубликована в 1948 г., показала, что введение ДНК тимуса теленка в плодую муху дрозофилу вызывает существенное возрастание числа мутаций. В то время, когда он выполнял исследование, большинство биологов смеялось над его гипотезой, что ДНК может нести генетическую информацию; в это время преобладало мнение, что гены построены из белка. «Моя статья предсказывала многое из современной молекулярной биологии», — задумчиво вспоминает Гершензон. Статья, которая вышла только на русском, была в основном не замечена западными учеными, которые независимо и позже повторили его результаты.

Публикация статьи Гершензона пришлась как раз в тот момент, когда Трофим Лысенко довел до конца «удушение» советской генетики. «Я не смог даже получить свои отписки», — вспоминает Гершензон. Но худшее было еще впереди. В 1948 г. Лысенко сделал свой известный доклад на сессии ВАСХНИЛ в Москве и отлучил советскую генетику от дарвиновских и менделевских идей. Гершензон стал одной из главных мишеней лысенковистов, многие из которых были также антисемитами. «Они четыре раза увольняли меня из советской Академии», — вспоминает он, но каждый раз его восстанавливали при помощи могущественных друзей. «Сначала они уволили меня как менделиста-морганиста, а когда это не сработало, то уволили как космополита» (сталинское наименование евреев).

«В последний раз, — вспоминает Гершензон, — враги также атаквали меня как предателя за публикацию статьи на английском языке в 1945 г. (в американском журнале «Genetics»), тогда как советские люди-патриоты должны были работать

для Родины. Единственное, что меня спасло, было письмо от Президента АН СССР, просившего меня написать что-нибудь по-английски, чтобы он мог убедить американских коллег, что наука на Украине не погибла».

Не сумев уничтожить его напрямую, враги Гершензона попытались исключить его из игры, перебросив на работу в другую область, которую они считали тихой заводью: изучение вирусов насекомых. Оказалось, что они только помогли ему. «Вирусы могут служить хорошей генетической моделью», — вспоминает Гершензон, и его глаза светятся удовлетворенно. К середине 60-х годов, работая с вирусом ядерного полздроза шелкопряда, Гершензон открыл активность любопытного фермента, который мог транскрибировать РНК в ДНК, т.е. в противоположном направлении к «нормальной» генетической транскрипции. Но Гершензон не сумел выделить фермент, отвечающий за этот необычный процесс, поскольку не имел соответствующих реагентов. «Если они дают Нобелевскую премию именно за наличие правильной идеи, — говорит Юрий Глеба, украинский биолог, в настоящее время работающий в США, — то ее должен был получить Гершензон».

В то же самое время некоторые западные исследователи, включая Дэвида Балтимора и Говарда Темина, выполнили сходные исследования на других вирусах. За открытие активности и последующее выделение фермента, теперь называемого обратной транскриптазой, Балтимор и Темин в 1975 г. получили Нобелевскую премию. Единственным утешением для Гершензона было письмо от Балтимора от 15 марта 1972 г., которое он тщательно хранит в одной из своих многоочисленных папок. Балтимор извиняется, что не сослался ранее на работу Гершензона: «Мое оправдание, — пишет Балтимор, — состоит только в том, что я ничего о ней не знал».

Распад Советского Союза в прошлом году (1991 г. — В.Р.) может окончательно закрыть эту главу истории науки на Украине. Но, как обнаружили Гершензон и его украинские коллеги, ученые на Западе все еще в основном не знают о его работах. (S.D.)

Да, грустная картина открывается взору! Талантливый исследователь дважды был в ближайшей окрестности выдающихся открытий, и столько же раз обстоятельства жизни — война и зигзаги политической ситуации — были барьером для «взятия высоты». Конечно, С.М.Гершензон не единственный, кто попал в этот исторический капкан, не говоря уже о репрессированных генетиках (Н.И.Вавилов, С.С.Четвериков и др.). Те, кто остались целы после эпохи сталинизма и лысенковизма, еще долго ощущали приступы научной несправедливости. И.А.Рапопорт не получил Нобелевскую премию за открытие химического мутагеназа исключительно по политическим мотивам. Н.В.Тимофеев-Ресовский, великий генетик XX века, известный

всему миру, лауреат престижной Кимберовской премии, на Родине имел просто мизерное официальное признание. Да и за рубежом крупнейший генетик Герман Меллер, «розовый» по своим политическим убеждениям, долго не мог найти постоянного профессорского места в США, только получение Нобелевской премии прервало это состояние. Освальд Эвери, открывший генетическую роль ДНК в трансформации бактерий, так и умер, не дождавшись Нобелевской премии. А ведь был достоин!

Конечно, по итогу 90 лет жизни и работы С.М.Гершензон все же был признан как советской наукой, так и властью. Он был избран академиком АН УССР, основал в Киеве и был директором Института молекулярной биологии и генетики АН УССР. Одним из последних указов М.С.Горбачева вместе с 5-ю другими выдающимися генетиками он был удостоен звезды Героя Социалистического Труда. Все это прекрасно! Но если бы все это было вовремя! Да, война сломала жизнь каждому советскому человеку. Но остальные обстоятельства — послевоенные идеологические кампании, черной памяти лысенковщина, медленная реабилитация генетики и др. — сделали свое дело.

В 1992 г. анонимный автор очерка (S.D.) застал С.М.Гершензона за подготовкой итоговой книги своих главных работ. В 1997 г. эта книга вышла из печати, и мы имеем возможность из первых рук получить ответы на все вопросы и взглянуть на проблемы с позиций современной науки.

В чисто научном смысле С.М.Гершензон и сотрудники в 1939–1941 гг. открыли мутагенное действие чужеродной ДНК на гены дрозофилы. Действие оказалось локус-специфическим. ДНК из тимуса теленка вызывала мутации некоторых генов, контролирующих признаки крыла. В дальнейшем были успешно использованы ДНК различного происхождения, а также синтетические полинуклеотиды.

Нестандартность ситуации состояла в том, что тогда по всеобщему мнению гены считались белковыми макромолекулами, а тимонуклеиновая кислота (ДНК) предполагалась простой молекулярной структурой, играющей третьестепенную роль в клеточном ядре. Результат Гершензона говорил о прямом участии ДНК в мутагенезе. Правда, эта роль могла быть разной.

1. ДНК могла быть самым мутагеном, действующим на структуру генов. Тогда непонятна локус-специфичность действия, так как другие химические мутагены действуют повсеместно.

2. ДНК могла быть материалом, идентичным материалу генов. Тогда мутагенез должен был состоять в рекомбинационном замещении или внедрении отдельных фрагментов, а локус-специфичность следовала из гомологических, взаимно специфических свойств локуса и фракции ДНК. В этом случае ДНК должна была бы быть материальным носителем генов. Этот вывод был бы столь революционным, что



его надо было обосновывать очень веско, на молекулярном уровне. Тогда этого сделать не удалось.

3. Наконец, теперь ясно, что ДНК могла быть специфическим сигналом, индуцирующим в геноме специфический мутационный ответ.

Фактически О.Эвери, открывший в 1944 г. ДНК-природу трансформирующего агента у бактерий, стоял примерно перед такой же дилеммой и тоже не мог сразу исключить все гипотезы, кроме (2). Хотя работы Эвери стимулировали биохимические исследования ДНК, все же до работ Уотсона и Крика (1953) и Херши и Чейз (1952) генетическая роль ДНК была спорным моментом. Именно поэтому О.Эвери, умерший в 1955 г., не дождался Нобелевской премии.

Как мы уже знаем, первый цикл работ С.М.Гершензона был прерван войной. Лишь в 1946–1947 гг. удалось восстановить эти исследования и весной 1948 г. опубликовать сводку результатов (между прочим, в списке публикаций мне не удалось найти эту основополагающую статью! Куда смотрят авторы?). Но тут же последовал «разгон» генетики, и работы прервались еще на 10 лет. А когда открылась возможность их возобновить, генетическую роль ДНК уже поздно было доказывать.

В то же время истинный молекулярный механизм мутагенеза при помощи ДНК не ясен до сих пор. За это время появились многие новые возможности: открыты мобильные генетические элементы (МГЭ); инсерционный мутагенез при помощи МГЭ оказался главным источником мутаций у дрозофилы; открыт «адресный» мутагенез мутагеном со специфическим полинуклеотидным фрагментом и т.д. Одна из новых возможностей состоит в том, что перемещения МГЭ можно индуцировать внешними стрессовыми воздействиями через систему ответа на тепловой шок (ТШ). Но эта же система чувствительна также к появлению белков с дефектной конформацией. Возможно, инородная (и частично дефектная) ДНК тоже может быть индуктором ТШ-системы и через нее – транспозиций МГЭ? Ясно, что здесь нужен цикл высококачественных ключевых молекулярных экспериментов. Помоему, эту задачу должны решить ближайшие ученики и соратники С.М. Гершензона.

В конце 50-х годов начался второй цикл работ С.М.Гершензона – исследование вируса полидроза шелкопряда. Начался вынужденно, под флагом борьбы с вирусным заболеванием тутового шелкопряда. Однако объект оказался весьма благодатным, удобным для генетической работы. Так, введение инфекционной РНК вируса приводило к возникновению внутри клеток шелкопряда полидрозических включений, содержащих вирионы с ДНК-геномами. Поскольку заражение фракцией инфекционной РНК приводило к возникновению ДНК-геномов вируса, то встал вопрос о реальности процесса переноса генетической информации в направлении от РНК к ДНК, впоследствии названного обратной транскрипцией. Это сообщение было высказано автором в явной форме. Идея обратной транскрипции была очень революци-

онной, поскольку нарушала т.н. «центральную догму Крика» в молекулярной генетике. Однако для завершения доказательства следовало выделить фермент, который осуществляет этот процесс. По причине недостаточной оснащенности С.М.Гершензону и его сотрудникам этого сделать не удалось.

Зато это удалось через 10 лет хорошо оснащенным американским ученым Д.Балтимору и Г.Темину. В этом их несомненный успех и заслуга. Они по праву получили свою Нобелевскую премию. Однако почему они не знали о работах С.М.Гершензона? Или не искали? Известно, что многие американские ученые не читают иностранных работ и считают наукой только то, что публикуется в американских журналах. Извинения о неосведомленности не снимают проблемы. Так будьте же осведомлены, это Ваша проблема! Имеющий очи – да видит! Если бы я написал в американский журнал статью и не сослался на существенную американскую работу, то анонимный рецензент тут же бы меня поправил. А в обратном направлении они не считают нужным это делать.

Заметим, что, когда это выгодно, американцы проводят весьма тщательный скрининг литературы. Когда в начале 60-х годов президент Дж.Кеннеди подписал программу «Аполлон» для высадки на Луне, то НАСА провела тотальный скрининг всех опубликованных в мире (на всех языках) работ по космонавтике. И они отловили плохо оформленную брошюру, изданную в далеком Новосибирске провинциальным автором-самоучкой Ю.В.Кондратюком. Анализ показал, что он предложил самую оптимальную схему полета к Луне. Именно идея Ю.В.Кондратюка легла в основу программы «Аполлон», а имя Кондратюка заняло прочное место в истории космонавтики и на карте Луны. Так ведь могут, когда хотят!

Таким образом, дважды С.М.Гершензон находился в окрестности великих открытий и дважды не встретил своевременного признания. «Nobel quality? – Нобелевское качество?» – спрашивает анонимный автор очерка о нем. И сокрушенно добавляет: «Две ключевые работы Сергея Гершензона почти не известны на Западе». А следовало бы их знать, господа!

В заключении мне хотелось бы сказать, что и ранее в Советском Союзе, и теперь в России, на Украине и в других странах СНГ мы в целом имели и имеем хотя и бедствующую, но великую науку! Именами наших крупнейших ученых можно гордиться. Пожелаем же тем из них, кто является нашими современниками, успехов и своевременного признания!

В.А.Ратнер,  
проф., д.б.н., академик РАЕН,  
ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

### ОЛЬГА ИВАНОВНА МАЙСТРЕНКО



Пятого июля 1998 г. известному специалисту по генетике пшеницы и создателю многочисленных генетических коллекций Ольге Ивановне Майстренко исполняется 75 лет. Она принадлежит к тем исследователям, которым присущи широкие знания, постоянный поиск истины и тщательная обработка фактов, которые впоследствии становятся надежной основой научной теории. В связи с юбилеем хочется рассказать о ее жизни и научной деятельности.

Ольга Ивановна Майстренко училась в Московской сельскохозяйственной академии им. Тимирязева в трудные военные и послевоенные годы (1942–1947). После окончания факультета селекции и семеноводства она начала свою научную работу в Киргизии, на селекционной станции. Объектом ее исследований был в те годы ячмень, и результатом кропотливой работы стал сорт ячменя Нутанс 45. С 1950 по 1954 годы она училась в аспирантуре, во Всесоюзном институте растениеводства в Ленинграде (ВИР), где она получила звание кандидата сельскохозяйственных наук. В эти годы она начала работать с пшеницей, сначала в Киргизии, а затем в Свердловске, где она долгое время руководила лабораторией злаковых культур в Свердловском отделении ВИРа (1951–1960). Здесь был собран и изучен исходный материал для селекции в условиях Среднего Урала скороспелых сортов овса и пшеницы с высокими хлебопекарными свойствами.

Наиболее значительные научные результаты были получены О.И. Майстренко в Институте цитологии и генетики Сибирского отделения Российской Академии наук, где она работает с 1960 года. Здесь

ее научная судьба складывалась так, что ей пришлось заново ставить научные задачи, создавать научную группу, объединенную решением слабо изученных проблем. Это отражает свойство ее натуры быть новатором, а не следовать проторенными путями, видеть и решать проблему, а не руководствоваться только собственными научными интересами.

Познакомившись в начале 60-х годов с цитогенетическими исследованиями Е.Р.Сирса и правильно оценив их значимость, Ольга Ивановна впервые в СССР начала работы по получению цитогенетических коллекций мягкой пшеницы. Именно этот научный материал был необходим в то время для прорыва в изучении генетики этой важнейшей для человека сельскохозяйственной культуры. Вместе с коллегами она создала наборы моносомных, а позже – дитело- и монотелосомных линий по сортам Диамант и Саратовская 29. Значение этих коллекций было столь велико, что в 1968 году Ольга Ивановна, наряду с другими создателями нового генетического материала, приняла участие в организации Европейского общества по анеуплоидам. Регулярно на протяжении 30 лет проводились совещания, на которых неоднократно сообщались результаты работ лаборатории. Планируемое в 2000 году очередное совещание является признанием научных достижений созданного О.И.Майстренко коллектива.

Следует подчеркнуть, что работа по созданию коллекций исключительно трудоемка и не каждому по силам. Именно здесь проявились такие качества Ольги Ивановны как трудолюбие, упорство, организационные способности, умение сплотить людей для выполнения однообразной, утомительной работы, которая дала в итоге блестящие результаты. Одновременно с созданием коллекции были получены и существенные научные результаты, обобщенные в 1973 году в книге «Цитогенетическое изучение анеуплоидов мягкой пшеницы». Эта работа включала не только цитологические данные, полученные при создании упомянутых линий, но и генетические исследования. Наиболее важными из них были хромосомная локализация генов *Vrn1* и *Vrn3*, отвечающих за яровую тип развития, гена устойчивости к 20 расам листового ржавчины, а также выявление генетических факторов, определяющих физические свойства теста, устойчивость к полеганию и высоту растений. Результаты исследований по генетическому контролю типа развития у пшеницы были настолько значимыми, что представлялись Ольгой Ивановной на самом значительном форуме генетиков – Международном генетическом конгрессе в 1978 году.

Выбор двух сортов для создания генетической коллекции свидетельствует о ее дальновидности. Сорт Диамант 1 является непревзойденным по содержанию белка в зерне, а сорт Саратовская 29 имеет выдающиеся хлебопекарные качества и адаптивный потенциал. С помощью анеуплоидов, созданных на основе этих сортов, в 70-е годы были выполнены обширные эксперименты по изучению влияния определенной хромосомы на ценные агрономические качества пшеницы. Эти коллекции позволили создать межсортовые замесные и изогенные линии, изуче-



ние которых позволило углубить знания о структуре и функции генома мягкой пшеницы.

Так, давний интерес О.И.Майстренко к генетическим основам, определяющим технологические свойства пшеницы, привел к разработке оригинального микрометода для определения качества клейковины. Это дало возможность выполнить серию исследований с использованием межсортовых скрещиваний и анеуплоидов. Создание и изучение межсортовых замещенных линий Диамант 1/Новосибирская 67 по 1-й и 6-й гомеологическим группам явились логическим завершением этой работы. Она показала возможность получения образцов с высоким содержанием белка в зерне и хорошими хлебопекарными качествами.

Под руководством Ольги Ивановны был получен один из самых больших наборов межсортовых линий (около 50) по хромосоме 5A с использованием генов *Q*, *B1* и *Vm1* в качестве фенотипических маркеров без проведения трудоемкого цитологического анализа. Межсортовые замещенные линии применяли для изучения таких экономически важных свойств пшеницы как продуктивность, морозостойкость, содержание белка.

С использованием замещенных линий и анеуплоидов О.И. Майстренко совместно с О.И. Гамзиковой, сотрудником Института почвоведения и агрохимии СО РАН, были выполнены оригинальные исследования по генетике минерального питания.

В конце 70-х и начале 80-х, когда была создана разнообразная генетическая коллекция как инструмент исследований, Ольга Ивановна Майстренко и ее коллеги перешли к исследованиям частной генетики пшеницы. Началась работа по идентификации и хромосомной локализации конкретных генов. Были изучены генетические системы, связанные с онтогенезом растений и фотопериодической реакцией, были локализованы на хромосомах 20 новых генов пшеницы, а также установлен аллелизм по уже известным генам. Сейчас именно здесь сконцентрированы ее научные интересы.

Руководимый ею научный коллектив единственный в России сохранил избранное в 60-х годах направление исследований, которое сейчас дает свои результаты. Ольга Ивановна - автор около 180 научных работ, и большинство их посвящено проблемам анеуплоидии и цитогенетике пшеницы. Девять исследователей под ее руководством получили степени кандидатов наук. Это хороший итог долгой жизни в науке.

О.И.Майстренко 10 лет была членом Научного совета по проблемам генетики и селекции Президиума АН СССР, избиралась членом Оргкомитета Восьмого Международного симпозиума по генетике пшеницы. С 1981 года она является членом редколлегии международного журнала «Cereal Research Communications».

Ольга Ивановна всегда щедро делится своими знаниями с коллегами. Оставив административный пост, она является научным руководителем цитогенетических исследований. Возможно, не хватит и двух жизней, чтобы закончить все начатые исследования. Мы желаем Ольге Ивановне Майстренко, которая

отмечает одновременно и 50-летний юбилей своей научной деятельности, еще многих лет плодотворной работы.

*В.С.Арбузова*

*Т.Т.Ефремова*

*Л.И.Лайкова*

*О.М.Попова*

*Т.А.Пшеничникова*

Сектор цитогенетики пшеницы,

ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

### ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ И ЧАСТНАЯ ГЕНЕТИКА ПРИОНОВ (Краткий обзор)

Нейродегенеративные заболевания человека: куру, болезнь Кройцфельда-Якоба, синдром Герштона-Штресслера-Шейнкера, семейная смертельная бессонница, а также заболевания животных: скрэпи овец и коз, аналогичные заболевания оленей, норок, мышей, крыс, хомячков, кошек и, наконец, губчатая болезнь мозга крупного рогатого скота (она же коровье бешенство, или сумасшествие коров), распространившиеся в последние годы в Англии, привлекают внимание медиков, биологов, политиков и широких слоев населения, особенно в странах ЕЭС. Все эти болезни вызывает белковый инфекционный агент - прион, за исследование которого С.Прусинер был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1997 г.

Одну из таких болезней у человека, куру, или «смеющуюся смерть», открыл в Новой Гвинее, в племени форе, Даниель Карлтон Гайдушек (Гайдушек) в середине 50-х годов. Симптомы - прогрессирующее нарушение координации движений, сопровождаемое приступами беспричинного смеха и заканчивавшееся летальным исходом. Болезнь признали инфекционной, а причиной ее распространения оказался ритуальный каннибализм в племени форе. Стоит отметить, что болезнь Кройцфельда-Якоба была описана Якобом значительно раньше, в 1921 г. Как выяснили значительно позже (в 1981 г. - Пат Мерц, а в 1982 г. - Стэнли Прусинер), для мышей, инфицированных скрэпи, характерной особенностью головного и спинного мозга больных животных является наличие белковых тяжей, которые представляют собой агрегаты одного из белков нервной системы, функция которого до сих пор окончательно не установлена. Кроме того, спинной и головной мозг больных людей и животных напоминает губку, откуда и пошло общее название этой группы заболеваний - губчатые болезни мозга.

В 1959 г. Уильям Хэдлоу обратил внимание на сходство симптомов куру и скрэпи овец. Особо следует отметить длительный инкубационный период (годы), характерный для обоих заболеваний. Считалось, что переносчиком скрэпи является т.н. «медленный» вирус, который так никогда и не был выделен. В 1963 г. Гайдушек попытался передать куру

шимпанзе. Через два года у зараженных обезьян появились первые симптомы заболевания.

В 1971 г. животным была передана болезнь Кройцфельда-Якоба, имеющая сходные симптомы с куру и распространенная в разных районах мира. В 1976 г. Д.К.Гайдушек удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний» (совместно с Барухом Бламбергом). Тем не менее до «механизмов» было еще далеко.

Как показала Т.Аллер в 1966 г., «медленные» вирусы, точнее, инфекционное начало оказалось устойчивым к ионизирующим излучениям, ультрафиолетовому свету, формальдегиду. Никаких вирусов, передающих куру и другие нейродегенеративные заболевания, до сих пор обнаружить не удалось. Инфекционное начало оказалось ассоциировано с белковыми тяжами, обнаруживаемыми в головном и спинном мозге больных. Белок, составляющий эти тяжи (обозначенный как PrPSc от scrapie), более устойчив к температурным воздействиям и расщеплению протеазами, нежели его нормальная форма. При этом он имеет ту же первичную структуру, что и нормальный, растворимый белок (обозначение - PrP<sup>C</sup>) здоровых людей.

Сначала Гриффит выдвинул, а затем в 1982 г. С.Прусинер развил гипотезу, известную теперь как гипотеза «только белок» (protein only). Родилось слово «прион» (prion), представляющее собой перестановку в слове «pro-in» - белковый инфекционный агент.

Наряду с инфекционными, а также т.н. спорадическими формами рассматриваемых заболеваний, известны их «семейные» формы или наследственная предрасположенность к этим болезням. Последние оказались связанными с изменениями в гене PRNP (открытом в 1985 г. Ч.Вайсманном и С.Прусинером, а также Л.Худом), который оказался консервативным у млекопитающих (и найден даже у кур, хотя о соответствующих нейродегенеративных заболеваниях у них ничего не известно). Мутации в этом гене приводили к большей восприимчивости к инфекции, т.е. к сокращению инкубационного периода после заражения или заболеванию без всякой инфекции. Эти мутации могли приводить к обычным аминокислотным заменам в различных положениях полипептидной цепи. Другой тип мутаций связан с характерной особенностью белка PrP: в N-терминальной его части пять раз повторен октапептид Pro(GlnHis)GlyGlyGly(Gln)TrpGlyGln.

Эта часть белка особенно консервативна. Некоторые семейные формы нейродегенеративных заболеваний ассоциируются с увеличением числа этих повторов за счет дополнительных 2-9 октапептидов. Кроме того, известны примеры нормального популяционного полиморфизма по этому гену и, соответственно, белку человека. Так, например, в положении 129 может находиться как Val, так и Met.

Преобладание β-слоев в белке PrPSc (43% β-слоев, 30% α-спиралей) является его характерным отличием от белка PrP<sup>C</sup> (3% β-слоев, 42% α-спиралей). Похоже, что эти N-терминальные повторы существенны для

«прионизации» нормального PrP<sup>C</sup>, хотя их полная делеция не препятствует прионизации молекулы.

Сенсация «белковой наследственности» в чистом виде просуществовала недолго. Тем не менее она внесла некоторые уточнения в «центральную догму» молекулярной биологии. Структуру белка PrP, как нормального, так и инфекционного, кодирует ген PRNP. В случае спорадических форм болезни этот белок спонтанно (?) изменяет свою конформацию. Появляется белок, который далее изменяет укладку всех вновь синтезируемых молекул: PrP<sup>C</sup> → PrP<sup>Sc</sup>. Известны т.н. линии, или штаммы приона, т.е. его формы, различающиеся инфекционностью и инкубационным периодом. Эти различия между линиями приона объясняют существованием разных конформационных форм белка PrP<sup>Sc</sup>. При этом считается, что его первичная структура остается неизменной.

Необходимость гена PRNP для восприимчивости к прионной инфекции и развития болезни показали Ч.Вайсманн и А.Агуцци (1993). Мыши, лишённые гена PRNP (они вполне жизнеспособны), устойчивы к прионной инфекции. Попутно этот эксперимент поясняет, что смертелен не дефект гена, кодирующего прион, а «отравление мозгов» белком-прионом. Повышенная экспрессия PRNP у мышей приводит к появлению приона и развитию заболевания, что согласуется с предположением об увеличении вероятности спонтанной перестройки молекулы PrP<sup>C</sup> → PrP<sup>Sc</sup> в пересчете на клетку как следствие увеличения концентрации нормального белка.

Важный вопрос о межвидовом переносе прионов также исследован в последнее время. Мыши со своим геном PRNP проходят более длительный инкубационный период при заражении прионом хомячка, нежели трансгенные мыши, у которых экспрессируется не свой ген, а перенесенный из хомячка. Этот эксперимент актуален в связи с вопросом о возможности заражения человека от крупного рогатого скота. Вспомним эпизоотию коровьего бешенства (mad cow disease, или BSE-bovine spongiform encephalopathy) в Великобритании. Попытки заражения коровьим прионом трансгенных мышей, экспрессирующих одновременно собственный ген PRNP и человеческого PRNP, поначалу дали отрицательный результат, однако в дальнейшем мыши все же заболели. Более того, 21 случай нетипичной болезни Кройцфельда-Якоба, описанный в Англии, оказался результатом заражения людей прионом крупного рогатого скота. Нетипичность этого заболевания заключается в более молодом возрасте пациентов - около 40 лет, - в то время как обычно заболевают люди около 60. Белок-прион этих больных по своему взаимодействию с протеиназой-K очень похож на прион коров и отличается от типичных прионов, встречающихся при болезни Кройцфельда-Якоба. Кроме того, все заболевшие несли метионин в положении 129 белка PrP. Этот факт интересен также в связи с проблемой нейтральности белкового полиморфизма.

Очередной прорыв в области «прионологии» сулит привлечение нового объекта - дрожжей-сахаромицетов. Как саркастически заметил Ч.Вайсманн, «феномены, обнаруженные у высших эукариот, приобретают дополнительную респектабельность,



если их находят также и у дрожжей» (1994). Так что же у дрожжей? И какое отношение они имеют к заболеваниям нервной системы?

В 1965 г. Б.Кокс описал у дрожжей цитоплазматический (т.е. неядерный и немитохондриальный) наследственный фактор [PSI], который, как позже выяснилось, является (слабым) доминантным omnipotentным нонсенс-супрессором, т.е. в его присутствии читаются все три стоп-кодона.

В 1971 г. Ф.Лакрут описал еще один фактор с такой же схемой наследования, [URE3], при наличии которого клетки дрожжей приобретают способность использовать уреидосукцинат в качестве источника азота.

Можно избавиться от этих факторов, если выращивать клетки на среде с 5мМ гуанидин-гидрохлоридом, однако такое изгнание, по крайней мере для [PSI]-фактора, обратимо, т.е. «вылеченные» клетки могут снова спонтанно приобретать фактор [PSI]. Это указывает на сохранение в клетке (в ее геноме?) структуры, необходимой для образования [PSI] de novo. Физическая природа описанных цитогенов оставалась загадкой до последнего времени.

Сначала удалось более или менее разобраться с [PSI]-фактором. В 1993 г. было показано, что амплификация ядерного гена SUP35 на плазмиде средней копийности эффективно индуцирует в клетке [PSI<sup>+</sup>] появление [PSI]-фактора. Вскоре аналогичные данные были получены для системы «фактор [URE3] – ядерный ген URE2». Это сделал Рид Уикнер, предложивший одновременно гипотезу, согласно которой [PSI] и [URE3] представляют собой дрожжевые прионы.

Остановимся на системе «[PSI] – SUP35», как на более детально разработанной. Мутации sup45 и sup35, описанные у дрожжей-сахаромикетов (первоначально как sup1 и sup2, соответственно) еще в 1964 г., хорошо известны как рецессивные omnipotentные нонсенс-супрессоры.

В последние годы идентифицированы продукты генов SUP35 и SUP45. Эти гены кодируют белки, входящие в комплекс терминации трансляции. Продукт SUP45 – фактор терминации eRF-1, узнающий все три стоп-кодона. Продукт гена SUP35 – фактор терминации eRF-3, который делает процесс терминации ГТФ-зависимым и высокоэффективным. Эти белки работают в едином комплексе.

Отметим две интересные особенности белка Sup35p:

1) 2/3 его с С-терминального конца проявляют значительную гомологию трансляционному фактору элонгации эукариот EF-1α (бактериальный гомолог – EF-Tu) и необходимы для обеспечения жизнеспособности клетки;

2) в оставшейся N-терминальной части можно видеть характерные аминокислотные повторы, напоминающие повторы в белке PrP и, по-видимому, также склонные к образованию β-слоев. Именно в этом участке локализована давно описанная Б.Коксом мутация PNM2 (Psi по теге), препятствовавшая сохранению [PSI] в клетке. Для жизнеспособности клетки наличие или отсутствие этой части белка безразлично.

В 1995 г. были получены данные о том, что [PSI] можно индуцировать не только амплификацией SUP35, но и его сверхэкспрессией. Более того, показано, что [PSI]-фактор – это именно белок-продукт SUP35. Введение сайт-направленным мутагенезом сдвига считывания в 20-й кодон (генерирующий сразу за ним нонсенс-кодон) блокирует индукцию [PSI], несмотря на то, что в клетке сохраняется сверхэкспрессия гена, регистрируемая по количеству мРНК SUP35.

У одного и того же штамма дрожжей можно индуцировать разные [PSI]-факторы, отличающиеся по стабильности и по способности к супрессии разных нонсенс-аллелей.

На основании делеционного анализа SUP35 удалось локализовать участок гена и, соответственно, белка, отвечающего за индукцию и сохранение [PSI]-фактора в клетке. Для этого была использована серия делеций, полученных М.Д.Тер-Аванесяном и В.В.Кушнировым. Индукцию [PSI] блокирует сравнительно небольшая делеция δBst: теряются около 50 аминокислотных остатков (нуклеотиды 58-202), захватывающая часть упоминавшихся уже аминокислотных повторов (нуклеотиды 165-288). Этот участок безразличен для жизнеспособности клетки, но для прионизации он необходим.

Таким образом, [PSI] – это прионизированный фактор терминации eRF-3, который частично или полностью утрачивает функцию терминации трансляции (отсюда – omnipotentная нонсенс-супрессия).

Для превращения eRF-3 в [PSI] необходима оптимальная экспрессия гена HSP104, кодирующего один из шаперонов дрожжей. Как показали Ю.О.Чернов и др., инактивация, а также сверхэкспрессия этого гена приводят к потере [PSI]. Физическое взаимодействие дрожжевого шаперона HSP104 с eRF-3 дрожжей и белком млекопитающих PrP показано in vitro. Более того, показано, что в штаммах [PSI<sup>+</sup>] eRF-3 образует олигомерные скопления, которые никогда не образуются в штаммах [PSI<sup>-</sup>]. Наконец, С.Линдквист и др. удалось показать олигомеризацию прионного белка дрожжей in vitro. Эту серию работ завершили исследования М.Д.Тер-Аванесяна и др., продемонстрировавшие эффективное «размножение» дрожжевого приона в бесклеточной системе.

По-видимому, явление прионизации и «размножение» белка-приона, открытое как частное явление у млекопитающих, широко распространены в природе. Так, продукт одного из генов вегетативной несовместимости (Het-s) у гриба *Podospora anserina* также имеет прионную природу. Многие вопросы остаются неясными в этой быстро развивающейся области биологии: как происходит переход нормального белка в прионную форму, как первичный прион превращает вновь синтезируемые молекулы в собственное подобие и т.д.

Во всяком случае, уже сейчас можно предполагать, что в клетке наряду с классическими матрицами последовательности ДНК и РНК, кодирующими чередование аминокислотных остатков в белках, могут существовать и конформационные, или пространственные матрицы, определяющие пространственную укладку полипептидов и тем самым ответственные за

явления эпигенетического наследования и эпигенетической изменчивости.

#### Основные обзоры:

1. Инге-Вечтомов С.Г. Цитогены и прионы: цитоплазматическая наследственность без ДНК? // Соросовский образовательный журнал. 1996. N5. С.11-18.
  2. Кушниров В.В., Тер-Аванесян М.Д., Смирнов В.Н. Структурное и функциональное сходство белков дрожжей Sup35p и Ure2p и прионов млекопитающих // Молек. биол. 1995. 29: 427-430.
  3. Aguzzi A., Weissmann C. Prion research: the next frontiers // Nature. 1997. 389: 795-798.
  4. Almond J., Pattison J. Human BSE // Nature. 1997. 389: 437-438.
  5. Anderson R.M., Donnelly C.A., Ferguson N.M., Woolhouse M.E.J., Watt, Udy H.J., MaWhinney S., Dunstan S.P., Southwood T.R.E., Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Hoinville L.J., Hillerton J.E., Austin A.R., Wells G.A.H. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle // Nature. 1996. 382: 779-788.
  6. Cox B.S. Prion-like factors in yeast // Current Biol. 1994. 4: 744-748.
  7. Horwich A.L., Weissman J.C. Deadly conformations - protein misfolding in prion disease // Cell. 1997. 89: 499-510.
  8. Lindquist S. Mad cows meet Psychotic yeast: The expansion of the prion hypothesis // Cell. 1997. 89: 495-498.
  9. Prusiner S.B. Inherited prion diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. 91: 4611-4614.
  10. Prusiner S.B. Molecular biology and pathogenesis of prion disease // TIBS. 1996. December. 482-487.
  11. Weissmann C. The Prion Connection: Now in Yeast? // Science. 1994. 264: 528-530.
  12. Wickner R.B. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // Science. 1994. 264: 566-569.
  13. Wickner R.B., Masison D.C., Edskes H.K. [PSI] and [URE3] as yeast prions // Yeast. 1995. 11: 1671-1685.
- Образование и «размножение» дрожжевого приона in vitro:
1. Glover J.R., Kowal A.S., Schirmer E.C., Patino M.M., Liu J.J., Lindquist S. Self-seeded fibers formed by Sup35, the protein determinant of [PSI<sup>+</sup>], a heritable prion-like factor of *S.cerevisiae* // Cell. 1997. 89: 811-819.
  2. King C.-Y., Tittman P., Gross H., Geber R., Aebi M., Wuthrich K. Prion-inducing domain 2-114 of yeast Sup35 protein transforms in vitro into amyloid-like filaments // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. 94: 6618-6622.
  3. Paushkin S.V., Kushnirov V.V., Smirnov V.N., Ter-Avanesyan M.D. In vitro propagation of the prion-like

state of yeast Sup35 protein // Science. 1997. 277: 381383.

4. Schirmer E.C., Lindquist S. Interactions of the chaperone Hsp104 with yeast Sup35 and mammalian PrP // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. 94: 13932-13937.

С.Г.Инге-Вечтомов,  
кафедра генетики и селекции  
С.-Петербургского государственного университета

#### СУЩЕСТВУЕТ ЛИ АССОЦИИРОВАННЫЙ С ПРИОНАМИ ПАТОГЕННЫЙ АГЕНТ?

С начала 60-х годов нашего столетия накапливаются данные о вялотекущих заразных губчатых энцефалопатиях (ГЭ). Болеет как домашний скот, так и люди.

Еще в XVIII веке была известна болезнь скрепи у овец, характерными симптомами которой являлись дрожание и зуд. Болезнь была эндемична, однако в 1938 г. J.Cuille и P.L.Chelle из Тулузской ветеринарной школы привили ее козам.

В 1957 г. С.Gajdusek в США исследовал племя Fore, в котором была распространена болезнь куру (озноб). Изучая родственные связи больных, он предположил генетическую обусловленность болезни, однако затем установил связь с ритуальным каннибализмом (родственники поедали мозг умершего). В 1959 г. W.J.Hadlow отметил схожесть картин болезни скрепи и куру.

В 1966 г. С.Gajdusek опубликовал результаты эксперимента по внутримозговой прививке культур куру шимпанзе. Обезьяны заболели губчатой энцефалопатией только через 30 мес., вследствие чего появилась гипотеза о «медленных» вирусах. За эти работы С.Gajdusek получил Нобелевскую премию по медицине в 1976 г.

С.Gajdusek же обнаружил связь куру с синдромом Крейцфельда-Якоба. В 1968 г. С.Gajdusek привил синдром Крейцфельда-Якоба шимпанзе, тогда как до того это заболевание заразным не считалось. При поисках инфекционного агента куру выяснилось, что искомым вирус не вызывает воспалительных процессов, что характерно для инфекционных болезней, а также не была обнаружена специфическая иммунная реакция.

В 1985–1986 гг. появились случаи заболевания синдромом Крейцфельда-Якоба после медицинских манипуляций, таких как лечение препаратом гормона роста, сделанного из гипофизов человеческих трупов, а также пересадки твердой мозговой оболочки. В те же годы появились «бешеные» коровы в Великобритании и новые варианты синдрома Крейцфельда-Якоба у людей.

Имеются предположения, что 900 тыс. коров, находившихся в инкубационном периоде болезни, были съедены в основном в Великобритании до марта 1996. В этой связи предсказывают от 70 до 80 тыс.



новых случаев проявления синдрома Крейцфельда-Якоба.

В лабораториях исследовались различные способы инфицирования. Наиболее успешно заражение происходило при прямой инъекции зараженной ткани в мозг. Искомый агент очень плохо поддавался разрушению под действием нуклеаз, ионизирующего излучения, с помощью которых эффективно разрушаются нуклеиновые кислоты. В начале 60-х J.S.Griffith, а также R.Lartaget по косвенным данным высказали гипотезу, что агент – исключительно белковой природы. В 1982 г. S.Prusiner (Прузинер) изучал возбудитель скрепи в университете Сан-Франциско на хомьячках и получил из их центральной нервной системы устойчиво инфекционный белковый препарат. Он также высказался за гипотезу об инфекционном белке и предложил название PRION (PROteinaceous INfectious particle).

В 1985 г. обнаружили, что PrP-форма приона кодируется в геноме заражаемого субъекта. Ген PrP очень консервативен и имеется у всех млекопитающих (грызунов, жвачных, приматов). У человека он находится на коротком плече 20-й хромосомы. Формы нормального и инфекционного белка кодируются одним геном и имеют одинаковую последовательность аминокислот. Зато их 3-мерная форма различна. В нормальной форме больше  $\alpha$ -спиралей, в инфекционной – больше  $\beta$ -листов. Эти формы частей молекулы PrP можно видеть на рисунке. По гипотезе Прузинера [1] инфекционная форма прионов состоит из PrP<sup>Sc</sup> белка в аномальной конформации, и эта конформация может передаваться другим молекулам PrP.

Хотя эта схема противоречит классической генетике (ее «центральной догме»), она, однако, стала общепринятой благодаря энергии Прузинера. По симплотматике ввели некоторые обозначения разных форм прионного белка: PrP<sup>C</sup> – нормальная клеточная форма, PrP<sup>Sc</sup> – чувствительная к протеазам. PrP<sup>Sc</sup> – форма скрепи, PrP<sup>Res</sup> – нечувствительная к протеазам форма. Матричная РНК с гена приона найдена в легких, селезенке, мышцах, но в 10–15 раз меньше, чем в мозге. Белок приона PrP найден в центральной нервной системе (ЦНС), в основном в нейронах, и в особенности в синапсах [2]. Помимо ЦНС, PrP находят в секреторном эпителии (слизистой) слюнных желез, кишечника. Тем не менее роль его неизвестна. Трансгенные мыши (knock-out mice), у которых ген PrP не экспрессируется, не имеют нарушений в развитии и нормально существуют.

Патогенный белок накапливается в амилоидных бляшках в мозге больных с соответствующими синдромами. После очистки детергентами и протеолизом и после ультрацентрифугирования в бляшках наблюдают формы в виде волокон или палочек. Эти формы называют SAF (scrapie associated fibrils) и prion rods, которые соответствуют разным полимерам приона [3]. В течение болезни не наблюдается изменений природы или количества мРНК PrP. Поскольку в гене имеется единственный экзон, то не может быть и альтернативного сплайсинга.

Другой вариант (помимо гипотезы Прузинера) объяснения инфекционности прионов: PrP<sup>Sc</sup> является зародышем кристаллизации для цепочечной полиме-

ризации нормальных PrP [4]. В своей работе M.Laurent [5] показывает, что для реализации схемы PrP<sup>C</sup> + PrP<sup>Sc</sup> → 2 PrP<sup>Sc</sup> требуются нереальные значения параметров, тогда как предположение, что катализ проходит через мультимерные ансамбли патогенных изоформ прионовых протеинов хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Третий вариант: шапероны по какой-то причине не помогают PrP складываться в нормальную третичную структуру [6]. PrP<sup>C</sup> найден на клеточной мембране, тогда как PrP<sup>Sc</sup> находится внутри клетки [7]. Удаление PrP<sup>C</sup> с поверхности инфицированных прионами клеток нейробластомы блокирует появление PrP<sup>Sc</sup> внутриклеточно [8]. То есть PrP<sup>C</sup> на клеточной поверхности – есть необходимый предшественник PrP<sup>Sc</sup>, и это означает, что конверсия клеточной изоформы в скрепи-изоформу происходит либо на мембране клетки, либо из-за клеточного эндоцитоза PrP<sup>C</sup>.

Наконец, возможно существование некоего инфекционного агента, который вмешивается на каком-то этапе в цикл воспроизведения приона, вызывая появление аномальной формы, от которой клетка не может избавиться. По крайней мере утверждается существование видоспецифичного прион-связывающего белка (белок X на рисунке), имеющего отношение к размножению прионов. Аргументом за это предположение служит то, что мышь не может быть заражена человеческим прионом, и инокуляция трансгенных мышей, несущих (Hu)PrP, приводит к болезни менее чем в 10% случаев [6].

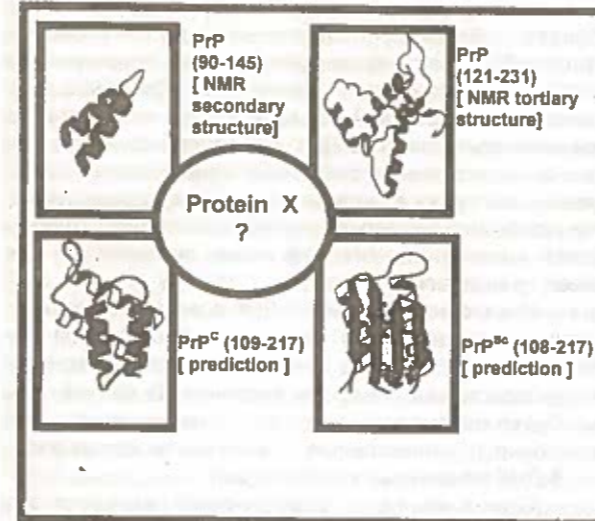
Таким образом, мы имеем следующие контраргументы к теории чисто белкового инфекционного агента:

1. У мышей были детально проанализированы методом количественной картографии повреждения 20 штаммов инфекционных агентов, вызывающих ГЭ. Карты повреждений оказались различными (в зависимости от штаммов). Если принять гипотезу Прузинера, то все 20 модификаций инфекционности должны быть закодированы в пространственной структуре приона, тогда как наличие даже 2-х разных пространственных модификаций в одном окружении противоречит «догме» структурной биологии.

2. Коровья ГЭ (распространяется эпидемиически) не ограничена генетически (разные породы болеют одинаково), хотя для скрепи овец генетическая составляющая весьма существенна. Овцы, генетически нечувствительные к скрепи, могут заражаться коровьим бешенством (по данным J.Brugere-Picoux из Ecole veterinaire de Maison-Alfort [9]).

3. Не найдены эпидемиологические связи между скрепи у овец и синдромом Крейцфельда-Якоба у человека, тогда как коровье бешенство остается единственным правдоподобным объяснением появления новой формы синдрома Крейцфельда-Якоба в Великобритании [10, 11]. Кроме того, там же, от коровьих туш, были заражены пищевым путем тигр, пумы, оцелоты и гепарды.

4. При заражении мышей коровьим бешенством у них наблюдали симптомы болезни, тогда как не находили PrP<sup>Sc</sup> прионов. При этом мозг мышей заражен, и им можно инфицировать других животных, хотя PrP<sup>Sc</sup> отсутствует [9].



#### Литература

1. S.B.Prusiner, Science. 1991. 252. P. 1515.
2. J.-G.Fournier et al., C.R.Acad.Sci. 1995. 318. P.339.
3. P.A.Merz et al., Acta Neuropathol (Berl.). 1981. 54. P. 63.
4. C.Gajdusek, Neuroimmunol. 1988. 20. P. 95.
5. M.Laurent. Autocatalytic processes in cooperative mechanisms of prion diseases. FEBS Letters. 1997. 407. P. 1-6.
6. Telling G.C., Scott M., Mastrianni J. et al. Prion propagation in mice expressing human and chimaeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. Cell. 1995. 83:79-90.
7. McKinley M.P., Taraboulos A., Kenaga L. Ultrastructural localisation of scrapie prion proteins in cytoplasmic vesicles of infected cultured cells. 1991. Lab.Invest. 65: 622-630.
8. Borchelt D.R., Taraboulos A., Prusiner S.B. Evidence for synthesis of scrapie prion proteins in the endocytic pathway. J.Biol. Chem. 1992. 267: 16188-16199.
9. C.-I.Lasmezas, J.-Ph.Deslys, O.Robain & D.Dormont. L'agent secret des maladies a prions. La Recherche N°299, June 1997. P. 46-53.
10. C.-I.Lasmezas, J.-P.Deslys, O.Robain et al., Nature. 1996. V. 381. P. 743.
11. J.Collinge et al., Nature. 1996. V. 383. P. 685.

Ю.Г. Матушкин,  
к.б.н., зав. сектором молекулярной эволюции,  
ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

#### ОХРАНА СЕЛЕКЦИОННЫХ ДОСТИЖЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В Российской Федерации 6 августа 1993 г. был принят Закон о селекционных достижениях. Принятие этого Закона не только произвело значительные изменения в порядке использования результатов селекционной работы, но и привело к значительным

изменениям в системе государственного испытания селекционных достижений (СД). На базе Всероссийской государственной комиссии по сортоиспытанию сельскохозяйственных культур 23 апреля 1994 г. была образована Государственная комиссия Российской Федерации по испытанию и охране СД (далее Госкомиссия). В соответствии с Законом ей поручено проведение государственных испытаний на охраноспособность и хозяйственную полезность СД, а также ведение двух реестров: Государственного реестра охраняемых СД и Государственного реестра СД, допущенных к использованию.

Реестр охраняемых СД включает в себя СД, на которые выдан патент на охрану. Обладателю патента Законом предоставляется исключительное право на СД и право выдачи лицензий (разрешений) на использование СД. Только лицо, получившее от патентообладателя такую лицензию, вправе использовать СД, предлагать его к продаже, продавать или сбывать иным путем, ввозить или вывозить за пределы Российской Федерации, хранить семена, производить доработку семенного материала. Если СД, например сорт, существенным образом наследует признаки охраняемого сорта, не имеет явных отличий от него или требует неоднократного использования охраняемого сорта для производства семян, то необходимо получить разрешение на эти действия у патентообладателя. Не признаются нарушениями прав патентообладателя действия, совершаемые в личных и некоммерческих целях, в экспериментальных целях, использование СД в качестве исходного материала в селекции. Исключением из этого правила является так называемая «фермерская льгота», по которой разрешается выращивать на территории предприятия в течение двух лет семена для собственного использования по следующим сельскохозяйственным культурам: горох, гречиха, картофель, лен-долгунец, овес, пшеница, просо, рожь, соя, тритикале, ячмень.

Между патентообладателем и лицом, получающим лицензию, заключается договор на объем использования СД (зоны торговли, период действия лицензии и порядок расчетов, обусловленных лицензионным договором). При исключительной лицензии лицензиату (покупателю) передается исключительное право на использование СД в пределах, оговоренных договором. При неисключительной лицензии за патентообладателем остаются все права, предоставляемые патентом, в том числе право на предоставление лицензий третьим лицам. Патентообладатель может заявить об открытой лицензии, по которой любое лицо вправе пользоваться СД при условии уплаты патентообладателю обусловленных в заявлении платежей.

Размер пошлины за поддержание патента в этом случае уменьшается на 50%. Любое лицо может направить в Госкомиссию заявление с просьбой о выдаче ему принудительной лицензии на СД: условия ее предоставления оговорены в Законе (ст. 20).

Лицензионный договор заключается в письменной форме. Исключительная лицензия действительна после ее регистрации в Госкомиссии.



## Права автора СД

Автором СД может быть физическое лицо, творческим трудом которого выведено, создано или выявлено СД. Каждому автору, не являющемуся патентообладателем, выдается авторское свидетельство (АС), которое удостоверяет авторство, а также право автора на получение вознаграждения от патентообладателя за использование СД в течение срока действия патента. Размер и условия выплаты вознаграждения определяются договором, заключенным между патентообладателем и автором, при этом размер вознаграждения не ограничивается, но не должен составлять менее двух процентов от суммы ежегодных поступлений, получаемых патентообладателем за использование СД, включая поступления от продажи лицензий. Если авторов несколько, то вознаграждение распределяется в соответствии с соглашением между ними. Вознаграждение выплачивается автору в течение шести месяцев после истечения каждого года, в котором использовалось СД. За несвоевременную выплату вознаграждения патентообладатель уплачивает автору пеню за каждый день просрочки в размере, определенном договором.

Л.Я.Кучумова,  
с.н.с., зав. отделом патентной и  
изобретательской работы,  
ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЯХ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ Т-ДНК  
ПОЧВЕННЫХ БАКТЕРИЙ

Наиболее распространенным методом переноса чужеродных генов в клетки растений, и в особенности представителей класса двудольных, является использование почвенных бактерий рода *Agrobacterium*. Часто для этих целей применяются бактерии *A.tumefaciens*, вызывающие у растений болезнь «корончатые галлы». При исследовании опухолеобразования, или «перерождения» растительных клеток, было установлено, что этот процесс инициируется кратковременным контактом почвенных бактерий с клетками растений. В середине 70-х годов удалось выявить инфицирующий фактор, который переносится от агробактерий в клетки. Таким фактором оказалась большая мегаллазмида, или Тi-плазмида (от английского tumor induced – индуцирующая опухоль), размером 200–250 тыс. пар оснований (Zaenen et al., 1974; Van Larebeke et al., 1975). Взаимодействуя с раневой поверхностью клетки, *A.tumefaciens* переносит часть своей мегаллазмиды, ограниченную с правой и левой стороны повторами из 25 пар нуклеотидов, в растительное ядро. Эта часть мегаллазмиды *A.tumefaciens* получила специальное название – Т-ДНК (от английского transfer – перенос). Эту часть ДНК почвенной бактерии можно рассматривать как уникальный элемент инсерции, который интегрирует

в ядерный геном растения (Zambryski, 1992). Таким образом, Т-ДНК сыграла неоценимую роль в развитии стратегий модификации растений с применением методов генетической инженерии. При создании трансгенных растений с заданными хозяйственно ценными признаками Т-ДНК выполняла функцию переноса искусственно созданных генетических конструкций, выступая в роли вектора чужеродных генов. Это положило начало развитию прикладной генетической инженерии и открыло новые перспективы для целей практической селекции.

Итак, основная роль Т-ДНК в экспериментах по модификации растений методами генетической инженерии – это перенос, транспорт заданных генетических конструкций в геном растения. В данной статье будут рассмотрены альтернативные, пока мало известные потенциальные возможности использования Т-ДНК почвенных агробактерий.

Одной из таких возможностей является использование Т-ДНК в качестве мишеней при клонировании тканеспецифичных промоторов генов растений. К настоящему времени среди исследователей не сложилось окончательного представления об определенной специфичности встраивания Т-ДНК в геном растения. Так, у *Crepis capillaris* интеграция чужеродной ДНК происходила в любую из трех хромосом (Ambros et al., 1986), а у томатов в семь разных позиций на пяти хромосомах (Chyi et al., 1986). Показано, что интеграция Т-ДНК при агробактериальном переносе происходит в транскрипционно активные районы (Koncz et al., 1994). Если вблизи правой границы Т-ДНК поместить лишние промоторы селективные гены (например гены, контролирующие устойчивость к антибиотикам канамицину и гиромоцину), то при встраивании в геном растения таких генетических конструкций экспрессия селективных генов будет возможна в случае их попадания под растительные промоторы. Полученные таким образом трансформанты можно отбирать по устойчивости к антибиотикам и использовать для клонирования последовательностей, обладающих промоторной активностью (Koncz et al., 1989).

Так как интеграция Т-ДНК в геном растений носит случайный характер, то экзогенная ДНК может встраиваться как в структурные, так и в регуляторные области генов, вызывая изменение их экспрессии. В зависимости от места встройки в геноме, Т-ДНК-инсерции могут вызывать изменения отдельных морфологических признаков и служить маркерами геномной локализации генов, детерминирующих эти признаки. Таким образом, третья потенциальная возможность использования Т-ДНК почвенных бактерий заключается в поиске с их помощью и клонировании уникальных генов растений.

Феномен изменения отдельных признаков под влиянием инсерций Т-ДНК давно привлекает внимание исследователей. К настоящему времени известно, что Т-ДНК-инсерции в растительный геном вызывают изменения различных морфологических признаков. Диапазон таких изменений очень широк: морфология листовых пластинок и строение цветков (Lijsebettens et al., 1991; Uchimiya et al., 1995; Ohshima et al., 1997); высота растений и карликовость

(Feldman et al., 1989); снижение аликального доминирования и дополнительное побегообразование (Uchimiya et al., 1995); эмбриолетальность (Errampalli et al., 1991); мужская стерильность (Park et al., 1996). Инсерционная природа вызываемых мутаций устанавливается по тесному сцеплению измененного признака и устойчивости к антибиотикам. Показано, что Т-ДНК-индуцируемые мутации носят как доминантный (Uchimiya et al., 1995), так и рецессивный характер (Feldman et al., 1989; Koncz et al., 1990; Lijsebettens et al., 1991). Частота возникновения таких мутаций в популяции трансгенных растений различна – от 0,2–0,9% (Koncz et al., 1990; Lijsebettens et al., 1991) до 10,0–26,4% (Feldman et al., 1989; Uchimiya et al., 1995). В экспериментах с растениями арабидопсиса было показано, что две независимые полученные мутации, обозначенные как «rale» (индуцирована Т-ДНК-инсерцией) и «chlorgata» (выделена при обработке растений химическими мутагенами), локализованы в одном и том же локусе 4-ой хромосомы и представляют аллельные состояния одного и того же гена (Koncz et al., 1990). В некоторых экспериментах с трансгенными растениями арабидопсиса были выделены мутации, расщепляющиеся независимо от расщепления Т-ДНК-маркеров (Lijsebettens et al., 1991). Авторы предполагают, что такие мутации могут быть результатом соматоклональной изменчивости либо возникают в результате сбоев механизмов репарации при внедрении чужеродной ДНК.

При анализе трансгенных растений табака (*Nicotiana tabacum*, линия SR1), полученных нами методом агробактериального переноса с применением различных типов генетических конструкций, включающих гены бета-интерферона человека и гены эндонуклеаз, а также гены p111 и uid A в качестве репортеров, выявлена изменчивость по признакам строения цветка и мужской стерильности. Среди 580 проанализированных трансгенных растений 32 растения характеризовались измененным строением цветка и нарушениями фертильности пыльцевых зерен (таблица). Доля таких растений составила 5,6%. Аналогичных изменений в контрольных группах растений не наблюдалось.

Таблица  
Частота встречаемости генотипов с измененными морфологическими признаками в различных группах растений табака

Растения табака	Общее количество растений	Количество растений с измененным строением цветка и МС
Трансгенные растения (To)	580	32 (5,6%)
Регенеранты (Ro)	240	0
Линия SR1 (I1)	275	0

Как показано на рисунке, для растений с измененным строением цветка характерно образование длинного пестика (лонгостилия), увеличенного в диаметре рыльца, измененных формы и размера венчика (как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения), а также мужская стерильность (летальность пыльцевых зерен). Исследование пыльцы ацетокарминовым методом показало, что у большей части растений изменение структуры цветка коррелировало со снижением фертильности пыльцевых зерен. Цитологическим анализом развития пыльцы выявлены нарушения как в процессе мейотического деления клеток, так и в микроспорогенезе. Показано сцепленное наследование признака лонгостилии и устойчивости к антибиотику канамицину у растения N4/11. Для восьми анализируемых растений клонированы районы растительной ДНК, прилежащие к Т-ДНК-инсерции, два из них секвенированы. Дальнейшие исследования будут направлены на установление природы наблюдаемых изменений, выявление стадий мейоза, микроспорогенеза и созревания пыльцевых зерен, приводящих к летальности пыльцы. Выявление Т-ДНК-индуцированных мутаций, возможно, позволит клонировать гены, детерминирующие мужскую стерильность у трансгенных растений табака.

Данное исследование проводится в Институте цитологии и генетики СО РАН под руководством академика В.К.Шумного и представлено совместными усилиями членов большого коллектива исследователей. М.Л.Комарова и автор данной статьи впервые обнаружили изменения в строении цветков и мужскую стерильность у трансгенных растений табака; Т.В.Новоселю добавила к общему пулу более десятка трансгенных растений с различными изменениями анализируемого признака; А.А.Загорская проводит морфометрический и генетический анализ полученных мутаций; Ю.В.Сидорчук исследует причины, приводящие к мужской стерильности, цитологическим анализом; Е.В.Филипенко и М.Л.Филипенко применяют методы молекулярного анализа для клонирования и секвенирования районов растительной ДНК, прилежащих к Т-ДНК-инсерциям; А.В.Кочетовым и М.В.Пилюгиным сконструированы «rescue»-конструкции для клонирования прилежащих районов.

Авторы благодарны Н.В.Шаминой за неоценимую помощь в идентификации нарушений на стадиях мейоза при формировании стерильной пыльцы; С.Г.Вепреву – за обсуждение проблемы стерильности у растений в целом, а также А.Д.Груздеву за помощь и консультации при организации цитологических работ.



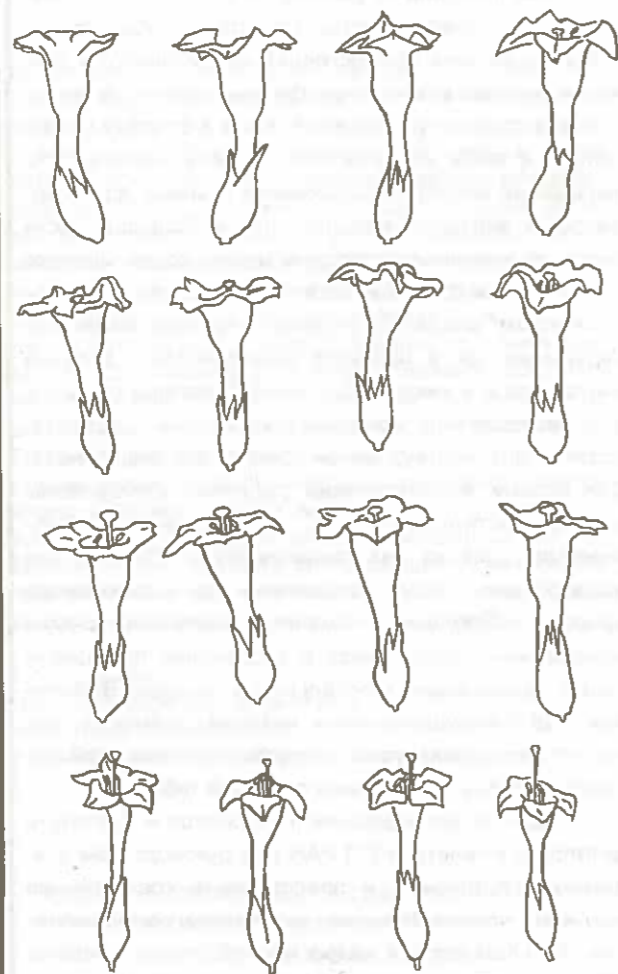


Рисунок. Морфологические изменения строения цветка у трансгенных растений табака. Контроль – нетрансгенные растения табака линии SR1 (верхний ряд).

#### Литература

1. Ambros P.F. et al. EMBO J. 1986. V. 5. P. 2073–2077.
2. Chyi J.-S. et al. Mol. and Gen. Genet. 1986. V. 204. P. 64–69.
3. Errampalli D. et al. The Plant Cell. 1991. V. 3. P. 149–157.
4. Feldman K. et al. Science. 1989. V. 243. P. 1351–1354.
5. Koncz C. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 8467–8471.
6. Koncz C. et al. EMBO J. 1990. V. 9. P. 1337–1346.
7. Koncz C. et al. In: Homologous recombination and gene silencing in plants. Kluwer Academic Publishers. Netherlands. 1994. P. 167–189.
8. Larebeke N. van. Nature. 1975. V. 255. P. 742–743.
9. Lijsebettens et al. Theor. Appl. Genet. 1991. V. 81. P. 277–284.
10. Ohshima S. et al. Mol. Gene Genet. 1997. V. 254. P. 186–194.

11. Park S.K. et al. Plant Cell Physiol. 1996. V. 37. P. 580–585.
12. Uchimiya H. et al. In: Modification of gene expression and non-Mendelian inheritance. Japan. 1995. P. 187–197.
13. Zaenen I. et al. J.Mol.Biol. 1974. V. 86. P. 109–127.
14. Zambryski P. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 1992. V. 43. P. 465–490.

Е.В. Дёйнеко,  
зам. зав. лаб. гетерозиса растений,  
ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

#### ЯПОНСКИЕ НАУЧНЫЕ ОБЩЕСТВА

Возможно, нашим читателям будет интересно узнать, что у нашего восточного соседа, Японии, существуют два научных общества, которые можно назвать «родственными» нашему ВОГиС. Первое из них – «The Genetics Society of Japan» – Генетическое общество Японии, основанное в 1920 году, сейчас объединяет около 700 человек. Второе научное общество – Японское общество селекционеров («Japanese Society of Breeding») было основано на 30 лет позже первого и сейчас насчитывает в своих рядах около 1 тыс. человек.

Может показаться несколько странным, что эти два общества существуют независимо, так как цели их довольно близки – обеспечение исследований, соответственно, в области генетики, селекции и близких к ним наук. Тем не менее, исторически эти два Общества существуют, дополняя друг друга, испытывая конкуренцию лишь за новых членов Общества. Довольно распространенным можно назвать явление, когда японские ученые являются членами одновременно обоих Обществ, если они работают в сходных областях или испытывают к этому профессиональный интерес. Такая ситуация со стороны Обществ только приветствуется. С точки зрения российского ученого такое членство довольно расточительно, так как ежегодный взнос в Генетическое общество Японии составляет около 10 тыс. иен (около 75 долларов) и в Японское общество селекционеров – 8 тыс. иен (около 60 долларов). Тем не менее, такие суммы для японцев привычны, и едва ли кто из них оставит свое членство в Обществе по финансовым соображениям.

Оба научных общества выпускают собственные научные журналы по генетике «Genes and Genetic Systems» и по селекции «Breeding Science», которые распространяются среди членов Обществ бесплатно и для остальных желающих по подписке. Оба журнала приветствуют публикации иностранных ученых, но следует принять к сведению: опубликование там платное.

Генетическое общество Японии присуждает также ежегодную премию имени Кихара лучшему генетику, члену Общества, и специальные премии молодым ученым-генетикам.

Главная оценка работы Обществ подводится на ежегодных сессиях (собраниях), которые прово-

дятся регулярно 1 раз в год для Генетического общества Японии и 2 раза в год для Японского общества селекционеров. На таких собраниях помимо основной научной программы (доклады, стенды, круглые столы, встречи и т.д.) обсуждаются финансовые проблемы и стратегия развития каждого из Обществ. В научной части собрания всегда приглашаются иностранные ученые, работающие в этот момент в Японии. Как говорят сами японцы, если доклады представляются на японском языке, то это придает некоторое разнообразие и «свежесть».

Что касается научной направленности работы Обществ, то их можно рассматривать вместе, так как во многом Генетическое общество Японии сосредоточено на изучении фундаментальных, а Японское общество селекционеров, соответственно, прикладных аспектов сходных проблем.

В области генетики и селекции растений явно доминирующей культурой является рис, на изучение генома которого направлен самый крупный и финансируемый научный проект за всю историю Японии. Над «рисовым» проектом в Японии работают многие ученые от севера до юга, но Координирующий центр находится в научном городке Цукуба, расположенном недалеко от Токио. Этот Центр имеет первоклассное оборудование, все необходимые реактивы и временный штат квалифицированных сотрудников, которые наняты только для выполнения данного проекта. По-видимому, в этой связи и результаты японского проекта по геному риса следует признать поистине впечатляющими. Даже американские ученые признают, что в этой области «пальма первенства» находится в Японии. Надо отдать должное японскому правительству, которое впервые приняло такое финансовое решение, особенно в стране, для которой рис является культурой «номер один».

Что касается генетики и селекции других сельскохозяйственных культур, их можно расположить по степени их практической значимости: соя, фасоль и другие бобовые культуры, овощные и садовые культуры. Особое место для японцев занимают декоративные растения всех форм – от древесных до цветочных, – что связано с историей и культурой Японии. Любовь простых японцев к крошечным садикам и к составлению цветочных композиций (икебана) дала большой импульс к развитию генетики и особенно селекции декоративных культур. Десятку наиболее изучаемых и важных для селекции культур замыкают пшеница и некоторые другие злаки, а также картофель, что для нас может показаться необычным.

В области генетики и селекции животных, как нам показалось, явного лидера в научном интересе нет. Следует, правда, отметить значимые результаты японских ученых в области генетики и селекции рыб и других морских животных (прежде всего моллюсков), что связано с потребностями японского общества. Менее популярными, но достаточно развитыми оказались области генетики и селекции крупного рогатого скота, овец и кур.

Если сравнивать уровень генетических и селекционных результатов в Японии с мировым, то следует признать его очень высоким. Тем не менее, особенностью Японии является то, что прикладная

наука (в данном случае – селекция), которая непосредственно контактирует и частично финансируется частными и государственными компаниями, опережает фундаментальную науку генетику. Это несколько не умаляет заслуг последней. По-видимому, в целом развитие генетики и селекции должно идти с преобладающими темпами селекции. Япония – страна с высоким уровнем сельскохозяйственного производства – яркий тому пример.

Два японских научных общества, созданные в разное время и поддерживающие сходные, но все-таки различные по задачам области генетики и селекции, эффективно помогают обмениваться результатами, обсуждать идеи и проекты. И в этом их главная функция. Нашему ВОГиС и непосредственно ученым-генетикам и селекционерам есть чему поучиться у японцев в отношении научных исследований, научного планирования, а также в стратегии развития генетики и селекции.

Ю.Н. Шавруков,  
сектор генетических основ селекции растений,  
ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

#### РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НАУКА ПРЕДЛАГАЕТ НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Study Suggests New Way to Gauge  
Prostate Cancer Risk  
Marcia Barinaga

Для многих мужчин не так страшен черт, как перспектива заболеть раком предстательной железы (РПЖ). Среди некурящих – это наиболее распространенное онкологическое заболевание, в длинном списке жертв которого много знаменитостей, в том числе рок-звезда *Frank Zappa* или гуру шестидесятых *Timothy Leary*. Дети сороковых – шестидесятых<sup>1</sup>, уже выросшие из детских штанишек, ныне сдают кровь на PSA (*prostate specific antigen*) – это означает, что они хотят быть в курсе дел относительно уровня содержания антигена, специфичного для предстательной железы. И если уровень оказался большим – предстательная железа в опасности! Многие скорее забудут свое имя, чем этот показатель.

PSA тест просто устанавливает факт: есть у человека РПЖ или нет. В отличие от холестерина, повышенный уровень которого предупреждает об угрозе инфаркта, здесь заблаговременных уведомлений о грозящей беде выдано быть не может. Но вот группа исследователей (*Harvard and McGill*

<sup>1</sup> В оригинале: «baby boomers». Так в США называют родившихся в период демографического взрыва между последними годами второй мировой войны и началом шестидесятых. Данное словосочетание является сленгом. – Пер.



universities) находит молекулу, с помощью которой можно было бы организовать подобную службу раннего оповещения и в связи с РПЖ. На стр. 563 данного выпуска авторы сообщают, что у людей с высоким содержанием в крови белка под названием «инсулиноподобный фактор роста-1» (IGF-1) вероятность РПЖ в четыре раза выше, чем у людей с наиболее низким уровнем этого белка. «Среди всех факторов, которые мы пытались увязать с РПЖ, уровень IGF-1 в крови оказался наиболее адекватным коррелятом», – говорит Ann Hsing, эпидемиолог из National Cancer Institute, занимающаяся изучением этой проблемы. Если результаты подтвердятся, на их основе можно будет «предупреждать, выявлять и лечить», – говорит Joseph Fraumeni, ее коллега. С помощью IGF тестирования можно будет выявлять мужчин, нуждающихся в особо тщательном наблюдении, или распознавать потенциально агрессивные опухоли на ранних этапах их развития, что также может способствовать снижению риска заболевания.

Авторы подчеркивают, что до практики еще очень и очень далеко. «Мы не дали конкретных методических рекомендаций врачам, но мы дали ответ на вопрос, в каком направлении следует вести дальнейший поиск решения», – говорит Michael Pollak, специалист по клинической онкологии (McGill University of Montreal) и главный автор статьи.

Любое новое слово в борьбе с этим коварным недугом – на вес золота. Не далее как на прошлой неделе American Cancer Society призвало к более энергичному изучению проблемы и ведению разъяснительной работы, особенно среди афроамериканцев, которые вдвое чаще белых мужчин страдают РПЖ. Массы становятся все осведомленнее в этом вопросе, и специалисты уже ломают голову над другой проблемой: кого скринировать и кого лечить, поскольку есть мнение, что массовый скрининг является делом экономически невыгодным. К тому же, PSA тестирование может выявить некоторые виды рака на ранних стадиях, но поскольку многие раковые явления не переходят в опасное для жизни заболевание даже при отсутствии лечения, тотальный скрининг может повлечь за собой волну неоправданных хирургических вмешательств.

Озадаченные этими дилеммами скрининга и лечения, ученые обратились к IGF-1. Из проведенных ранее исследований было уже известно, что эта молекула является мощным фактором роста, стимули-

рующим рост как раковых, так и нормальных клеток предстательной железы. Было обследовано около 15 тыс. человек, включенных в программу Physician's Health Study в Гарварде. В 1982 году у них были взяты образцы крови, и сами они наблюдались на предмет широкого спектра заболеваний и состояний. К 1992 году у 520 человек был диагностирован РПЖ. У 125 из них образцы крови позволяли провести тест на уровень IGF-1. Далее June Chan (выпускница Harvard School of Public Health) составила контрольную выборку из 125 человек, которые отличались от заболевших только тем, что РПЖ у них не было, и сравнила соответствующие показатели уровня IGF-1 на 1982. «Мы хотели ответить на основной вопрос: говорит ли повышенный уровень [IGF-1] о повышенной вероятности РПЖ?» – говорит член этой исследовательской группы Edward Giovannucci (Harvard Medical School). Результаты сказали: «да». Исследователи ранжировали значения уровня IGF-1 за 1982 года, и среди 25% людей, у которых они попали в область наивысших значений, заболевших оказалось в 4,3 раза больше, чем в группе с самыми низкими значениями этого показателя.

Похоже, в 1982 году большинство из этих людей еще не болело, поскольку PSA у них были в пределах нормы, а рак был диагностирован лишь 7 годами позже. Это означает, что «IGF пытается о чем-то предупредить, как холестерин: переместился показатель уровня с отметки 180 на отметку 300 – вот вы и получили предупреждение о возросшей угрозе инфаркта миокарда», – говорит Giovannucci. Уровень IGF-1 можно понизить с помощью лекарственных препаратов, так что если эта молекула является способствующим, а не просто сопутствующим фактором рака, то можно снизить и риск РПЖ.

Находка ученых также дает возможность надеяться, что уровень IGF со временем будет подсказывать врачам, с какой степенью вероятности та или иная опухоль станет инвазивной и опасной для жизни. Все образцы крови, взятые в 1982 году в рамках программы Physician's Health Study, были протестированы на PSA, и у 60 человек уровень оказался высоким, что говорило об РПЖ на ранней, недетектируемой стадии развития. В целом показатели IGF-1 варьировали, но у тех, у кого они были наибольшими, риск оказался в четыре раза выше, чем у их антиподов. Итак, высокое содержание IGF-1 – высокая вероятность РПЖ.

«Из-за небольших размеров выборки эта находка представляется далеко не так хорошо обоснованной, как главные выводы статьи», – говорит Pollak. Но интерес к продолжению исследований как резонанс на публикацию уже возник. «Группа ученых из Stanford годами занимается тем, что делает срезы хирургически извлеченных предстательных желез и ищет признаки, по которым можно было бы предсказать агрессивную опухоль», – отмечает Donna Peehl, специализирующаяся в области биологии опухолей (Stanford Medical School) и изучающая РПЖ. Сейчас для нее вопрос номер один: коррелирует ли уровень IGF-1 с такими признаками и, следовательно, является ли он индикатором агрессивности той или иной опухоли?

Возможно, одним из главных итогов статьи станет уже возникшее в научных кругах желание изучить проблему в свете изложенных идей. «Такие публикации провоцируют меня на массу вопросов», – говорит David Schottenfeld, специалист в области эпидемиологии рака (University of Michigan School of Public Health). Например, подавляющее большинство обследованных в рамках программы Physician's Health Study составляют белые мужчины, и он хотел бы протестировать на IGF-1 афроамериканцев с учетом их повышенного риска заболевания РПЖ. И поскольку IGF является фактором роста, оказывающим влияние на многие типы тканей, исследователи не оставляют без внимания другие виды рака. В еще не опубликованной работе Pollak с соавторами сообщает о не менее тесной взаимосвязи между уровнем IGF-1 и риском заболевания раком молочной железы, и теперь ведется поиск аналогичных индикаторов для рака толстой кишки. Возможно, уже на следующем этапе исследований станет ясно, будут ли люди относиться к показателям, стоящим напротив аббревиатуры IGF-1, с тем же вниманием, с которым они сегодня следят за уровнем содержания PSA и холестерина.

Science. 1998. V. 279. N 5350. P.475

©1998 by The American Association for the Advancement of Science.

## Уровень инсулиноподобного фактора роста в плазме крови как критерий степени риска рака предстательной железы

Комментарий

Рак предстательной железы является самым распространенным из несвязанных с курением онкологических заболеваний у мужчин. Для выявления этого заболевания широко используется PSA (prostatic specific antigen) тест – определение уровня специфичного для предстательной железы антигена в плазме крови. Ценность этого теста состоит в том, что он позволяет выявлять рак на ранних стадиях его развития, что резко увеличивает эффективность лечения его наиболее злокачественных форм. Однако в этом заключается и его отрицательная сторона, поскольку хорошо известно, что очень во многих случаях рак не достигает угрожающей жизни стадии даже при отсутствии лечения, а результаты PSA теста стимулируют проведение большого числа неоправданных хирургических вмешательств.

Недавно опубликованная статья Study Suggests New Way to Gauge Prostate Cancer Risk (Marcia Barinaga) в Science освещает попытку другого подхода к этой дилемме скрининга и лечения. В 1982 г. в Гарварде 15 тыс. мужчин были обследованы на содержание в их крови инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). К 1992 г. у 520 из них был выявлен рак предстательной железы. В группе мужчин (25%), выделенной в 1982 г. как группа с наиболее высоким уровнем IGF-1, оказалось в 4,3 раза больше заболевших этим видом рака, чем в группе с самым низким уровнем IGF-1. При этом, судя по PSA тесту, в 1982 г. рака предстательной железы ни у кого из обследованных еще не было. Таким образом, хотя вышеназванная проблема осталась нерешенной, впервые был выявлен критерий, позволяющий выделять группу повышенного риска заболевания раком предстательной железы. Кроме того, получены предварительные данные о корреляции высокого уровня IGF-1 с повышенной степенью риска заболевания другими видами рака, в частности раком молочной железы, что свидетельствует о перспективности продолжения исследований в этой области.

Т.И. Меркулова,

к.б.н., с.н.с., зав. лаб. регуляции экспрессии генов, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск



В «Вестнике ВОГиС» предполагается публиковать следующие материалы:

- информационные материалы по фундаментальным и прикладным проблемам генетики и селекции;
- анализ прошедших и информацию о предстоящих конференциях;
- материалы ЦС ВОГиС и Проблемного совета по генетике и селекции;
- оригинальные научные сообщения;
- страницы истории и воспоминания о выдающихся ученых-генетиках и селекционерах, а также поднимать проблемы биологического образования и генетико-селекционной безопасности.

Мы будем рады получить от Вас материалы, интересные для публикации в «Вестнике ВОГиС», а также критические замечания и предложения.

### Правила оформления рукописей для публикации в «Информационном вестнике ВОГиС»

1. Объем статьи – до 5 страниц через 1,5 интервала, кегль (размер шр.) – 12п.
2. Рукописи принимаются как напечатанные на бумаге, так и в электронном виде (желательно), в форматах DOS и MS Word 95 – MS Word 97, на дискетах «3,5», «5,25» либо по электронной почте ([kovalvs@bionet.nsc.ru](mailto:kovalvs@bionet.nsc.ru)).
3. Латинские названия должны писаться с соблюдением общепринятых правил таксономической номенклатуры и выделяться *курсивом*.
4. В статье могут быть использованы таблицы, графики, рисунки 2 цветов – черного и белого (без серых тонов) – для печатной версии издания; и полноцветные графики, рисунки, фотографии для электронной версии «Вестника ВОГиС».
5. В подписи к статье указать ученую степень, звание, должность, место работы, адрес электронной почты и адрес личной страницы в Internet.
6. Желательно предоставить фотографию для размещения ее рядом с Вашей статьей в электронной версии «Вестника ВОГиС».

Редколлегия

Материалы направлять по адресу:

академика Лаврентьева, 10,  
Новосибирск, Сибирское отделение ВОГиС

Тел.: (3832) 33-34-62

Факс: (3832) 33-12-78

Электронная почта: [kovalvs@bionet.nsc.ru](mailto:kovalvs@bionet.nsc.ru)

Ю.П.Алтухов,  
академик РАН  
(Москва)  
Тел.: (095) 13511439

Н.А.Колчанов,  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333468  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: [kol@bionet.nsc.ru](mailto:kol@bionet.nsc.ru)

С.В.Шестаков,  
член-корр. РАН  
(Москва)  
Тел.: (095) 9393512

С.Коваль,  
редактор редакции  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333462  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: [kovalvs@bionet.nsc.ru](mailto:kovalvs@bionet.nsc.ru)

Е.А.Боровских,  
выпускающий редактор  
(Новосибирск)  
Тел.: (3832) 333911  
Факс: (3832) 331278  
E-mail: [borovsky@bionet.nsc.ru](mailto:borovsky@bionet.nsc.ru)

Соборники!