

Наша «шагренева кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

«Нет ничего неотвратимее невозможного»
В. Гюго

Раскрытие комплекса механизмов, обуславливающих абсолютную надежность ограниченности времени индивидуальной жизни любого организма (в том числе и человека) при почти такой же надежности существования практически бессмертной жизни в виде непрерывной цепи безусловно смертных поколений, сегодня поставлен в перечень проблем, подлежащих решению современной биологией. В планируемой серии из четырех публикаций формулируются представления, на основе которых будет сделана попытка построения концепции этой проблемы. В первой публикации анализируются материалы, позволяющие считать клетку типичной (хотя очень сложной и совершенной) молекулярной машиной, а организм — самоорганизующейся системой таких молекулярных машин.

Обращение к читателю (вместо вступления). Настоящая публикация написана с нарушением почти всех канонов научной статьи в научном журнале. Она необычна по стилю (что видно уже с первой строки), формулируемой концепции (это читатель поймет уже с первой страницы), объема (рассчитана на публикацию в четырех номерах журнала). Остается только «почти» — полная корректность приводимого материала и максимальная аргументированность всех положений. Такое построение объясняется как обсуждаемой проблематикой, так и потенциальной аудиторией. Нарушать каноны, конечно же, нехорошо. Но время сейчас такое, что все каноны давно и многократно нарушены и продолжают быстро меняться, т. е. нарушаться. Автор отдает себе отчет в том, что как трактовка научной феноменологии, так и сами выдвигаемые теоретические положения встретят очень неоднозначную оценку. Он (автор) готов к этому, но просит временно подождать и пока не точить перья, карандаши, зубы, ножи, наконечники стрел и прочее общепринятое оружие научных дискуссий. Крутых

поворотов по ходу изложения будет немало. Только после прочтения полного текста читатель составит законченное представление обо всем построении. И тогда...

Постановка проблемы. Мы находимся в фантастическом мире. Он настолько необычен, что для нормального существования в нем человеческая психика должна была в бесчисленном ряду поколений выработать как незыблемый абсолют восприятие того, что все вокруг — это обыденность, очевидность, которые такие потому, что иначе просто быть не может. Только дети, да и то младшего возраста, в силу своего полного еще непонимания задают наивные вопросы «почему?». Понадобились тысячелетия для того, чтобы в той области деятельности, которая сегодня называется наукой, взрослые и вполне серьезные люди начали «ставить проблему» — первые робкие «а, действительно, почему?» Постепенно, по мере накопления знаний, робость проходила и «почему?» становилось все глубже и масштабнее.

Все живое когда-то появляется на свет, какое-то время существует и затем — исчезает в небытие. Почему? Вопрос резко обострен тем, что относится

он и к человеку. Если бы все это относилось к чему угодно и кому угодно другому, актуальность вопроса была бы чисто академической. Ну живет себе лютик один сезон и пусть себе живет. Ползает по белому свету черепаха 150 лет — и пусть ползает. Но почему человек, познав так много, осознав себя и весь мир (как это ему кажется), познав бытие во всех его проявлениях (как это тоже ему кажется), должен уйти в небытие? А вариантов нет. Так почему?

Для душевного успокоения, а также по аналогии со всем иным миром был сформулирован удивительный по своей абстрактности ответ и в силу абсолютной абстрактности и полной «очевидности» также незабываемый и «очевидно» неуязвимый — потому, что «такова природа вещей». Все имеет начало и конец. Все и без каких-либо исключений. Иначе быть не может. Не может, поскольку это, ну совершенно же, очевидно. А почему? Живое — особое «нечто» в мироздании. В отличие от всего остального, присутствующего со всей своей «природой вещей» в этом самом мироздании и составляющего его, оно, живое, самовоспроизводящееся, самомультиплицирующееся, самовосстанавливающееся, самообновляющееся, самоконтролирующееся и прочее «само-». Все живое во всех отношениях — «само-». Ничего подобного нет у «костной материи», здесь все — «несамо-». Благодаря всем этим свойствам живое как непрерывная система способно существовать неограниченно долго. И не просто способно потенциально.

Жизнь на нашей планете существует уже 4 млрд лет, никогда не прерываясь [1, 2]. Только безнадежные скептики допускают, что не 4, а 2 млрд лет [3]. Но и этого тоже достаточно для «бесконечности». А венец творения, мудрое начало Вселенной, обладая в высшей степени совершенными самовосстановлением, самообновлением и всеми остальными «само-», со всеми своими величайшими свершениями разума и воли, космическими полетами, ядерной энергетикой, глобальным Интернетом, лазерным оружием и бесчисленным количеством прочих атрибутов «высшего предназначения», как индивидуум неукоснительно, бескомпромиссно и безальтернативно через смехотворно короткий срок по сравнению с миллиардами лет непрерывающейся жизни — через каких-то сто лет (да и то, если уж очень повезет) прекращает свое существование. Он как индивидуум прекращает, а жизнь в виде непрерывающейся цепи поколений продолжается. Так почему?

Когда не знают ответа конкретного, дают ответ общий. В данном случае ссылаются на некие законы мироздания — «все конечно». И дают им умные

толкования и тоже, конечно же, «абсолютно очевидные».

Согласно исповедуемым сегодня фундаментальным законам физики, любая закрытая система имеет ограниченное время жизни. В случае же термодинамически открытых неравновесных систем, то они существуют до тех пор, пока открыты и неравновесны. Поскольку же материя и энергия во Вселенной распределены крайне неравномерно, то все сущее, разделенное бесконечным Мировым Пространством и Временем (по сравнению со всем локальным, в котором сущее сконцентрировано), всегда и без исключения реально замкнуто и по-прежнему непрерывно и только в одну сторону — некоего равновесно-устойчивого состояния, что в общем физико-философском понимании и есть «старение». А когда все становится, наконец, устойчиво-равновесным, то это и есть «конец света». В масштабах сущего — от астероида до галактик. Поскольку же и сама Вселенная, несмотря на ее невообразимо (для человека) огромные размеры, тоже замкнутая система, то и она сама, и все в ней не замкнутым быть просто не может. Замкнутость предопределяет для всего во Вселенной свой «конец света», который «по природе вещей» является только функцией времени. И каждое сущее, от галактик до козявки, идет по этому пути, никуда не сворачивая (кроме локальных и временных флуктуаций, а также прочих малопонятных, но очень убедительно математически аргументируемых исключений).

В общей форме оно, наверное, так и есть. И с галактиками, возможно, тем, кто ими занимается, все понятно. Но живое вообще и человек в том числе как раз и являются неравновесными открытыми (и термодинамически и по массопотокам) системами. А время и локальность живого кардинально отличаются от неживого. Принципиальной особенностью живого, отличающей его от всего остального мира, в том числе и от галактик, является способность создания из себе неподобного — самого себя, т. е. себе подобного автономно, самостоятельно внутри самого себя, из термодинамически стабильного, поступающего извне, себе неподобного. А поскольку все составляющее живое (даже находясь в нем и составляя его как единое целое) является само по себе неживым, то оно, как все неживое, конечно, т. е. портится, «выходит из строя», становится для живого «себе неподобным». И неукоснительно и непрерывно в живом как едином целом происходит замена внутренних составляющих (превращающихся по мере функционирования в себе неподобное) опять на себе подобное.

Живое, по основному показателю мироздания, принципиально отличается от неживого тем, что непрерывно (по времени своего существования примерно 4 млрд лет, хоть и меньше, но соизмеримо со временем существования Вселенной, возраст которой оценивают примерно в 20 млрд лет) из термодинамически устойчивого, локально закрытого, неживого, себе неподобного сущего создает и мультиплицирует локальные термодинамически открытые, термодинамически неустойчивые, автономные системы с самообеспечением, самовосстановлением и прочими «само-». И механизмы такого самосоздания и самоподдержания уникальны. Они не просто непревзойденно совершенны, они абсолютны, о чем свидетельствует непрерывная четырехмиллиарднолетняя жизнь на третьей планете Солнечной системы. Обратите внимание — за это время взорвались многие галактики в нашей Вселенной. Потухли многие звезды в оставшихся галактиках. Постарела вся наша Солнечная система во главе с центральным светилом. Постарела вся Вселенная. А жизнь как непрерывное особое сущее плодится и сама по себе ни стареть, ни исчезать не собирается. И только безнадежные скептики считают ее время равным всего лишь 2 млрд лет, хотя все согласны с тем, что она, жизнь, никогда не прерывалась, несмотря ни на что продолжается и поныне, и если разумное начало Вселенной ее не уничтожит, то будет продолжаться и дальше. И надо ей, жизни, для этого совсем немного.

В пределе живому (фотоавтотрофы) достаточно только химических элементов в виде простейших соединений (термодинамически устойчивых), воды и света. А венцу творения хватает всего-то нескольких незаменимых аминокислот, пары эссенциальных жирных кислот, полутора десятков того, что называют по традиции «витамины», воды, кислорода (в его молекулярной форме) да какого-нибудь углеродсодержащего источника энергии (усвояемого углевода, например). Ну еще несколько макро- и микроэлементов в виде солей. И из этого мизерного набора человек способен синтезировать в самом себе все, чем он сам является, т. е. самого себя — от ногтей на ногах до хранителя и носителя разума — человеческого мозга. Синтезировать, собирать в любые молекулярные, надмолекулярные, клеточные и прочие образования, которые самовосстанавливаемые, саморегулируемые и т. д. И система открытая и неравновесная. И обмен энергией идет. И круговорот веществ вертится. И род его в поколениях как *Homo sapiens* непрерывно существует, как минимум, десятки тысяч лет (а до того то ли 4, то ли 2 млрд лет как живая материя

вообще) и никогда не прерывался. А сам он как индивид имеет время бытия, называемое для душевного спокойствия научно-абстрактно — «видовой срок (продолжительность) жизни», всего-то 100 лет, да и то, если повезет. Так почему же? Справедливости ради, следует отметить, что вопрос этот человек себе задавал, судя по всему, уже очень давно. И пытался найти на него ответ. Все письменные источники и устные предания полны тому подтверждений. А все бесчисленные сведения о живой воде, эликсирах молодости, тайных заклинаниях и прочих способах решения вопроса «почему так?» являются памятниками непоколебимой уверенности в том, что хотя оно и так, но быть так не должно. Опять же, справедливости ради, надо отметить, что на том все и кончалось. Прошрое столетие стало очередной ожесточенной попыткой ответить на вопрос «почему так?». Но в отличие от предыдущих тысячелетий невиданный по своим масштабам, возможностям и нарастающим усилиям поиск ответа перешел в строго научную плоскость и превратился в конце концов в непрекращающийся и круто усиливающийся шторм. Его результаты оказались столь трудно воспринимаемыми здоровой психикой, закаленной в восприятии всего как «обыденность», что не укладывались даже в не очень научную фантастику.

Предтечей ответа и одновременно начала перехода от вопроса «почему так?» к решениям того, что надо сделать, чтобы стало иначе, явилось психологически не воспринимаемое, но полностью соответствующее всем данным науки о живом, изучающей живое на молекулярном уровне, представление о клетке как молекулярной машине. Мир удивительно рационально и четко устроен. В нем для каждого сущего при всем невообразимом их частном разнообразии имеется очень небольшое количество основополагающих принципов, на которых оно, это сущее, основано. И в познании человеком мира имеется некий незыблемый глухой барьер, отгораживающий весь необозримый мир от мнящего себя венцом творения индивидуума, этот мир пытающегося познать. Познать мир для носителя разума в человеческом исполнении — это совместить его с возможностями своего индивидуального «аппарата познания» и той картиной мира, которую (в виде маленькой его части и абсолютно независимо от реальности) этот «аппарат» для себя выстроил. Поэтому все, что не соответствует выстроенному «аппаратом познания» в самом себе, для человека просто не существует, «противоречит всем нашим представлениям». Только узкая щелочка в глухом барьере в виде какой-то весьма небольшой разницы между информацией, поступа-

ющей от реального мира, и ее отображением в «аппарате мышления», хоть как-то соответствующем «нашим представлениям», воспринимается как «новое». А все остальное либо вообще не воспринимается, либо отбрасывается как абсолютная ерунда, дичь, ересь, абсурд, глупость, нелепость, артефакт и прочее, абсолютно необходимое для того, чтобы не произошел «сдвиг по фазе». Чем уже такая щелочка в барьере, тем «устойчивее мышление». Без столь жестких ограничений любая система познания неизбежно разладилась бы — воспринимать можно только то, что может быть обработано, сравнимо с имеющимся, добавлено к нему и сформировано чуть-чуть иное, новое, приемлемое для стабильного существования «представления о мире». Поэтому все основополагающие принципы сущего всегда очень трудны для восприятия — между ними как фундаментальной основой всего того построения, коим является сущее, имеется многоэтажное, многоветвленное построение производных, в своем сочетании и воспринимаемое человеком как сущее. Живое в этом отношении, т. е. в процессе его познания «венцом творения», не является исключением. Путь к познанию, а затем восприятию его основ как некоего особого сущего в мироздании был чрезвычайно труден и не окончен поныне. Но, по крайней мере, первые основы построения живого уже понятны. Понятны, хотя их восприятие как таковых только начинается. Ключом к такому пониманию явились результаты исследований второй половины прошлого столетия. Хотя подготовка к этому велась последние двести лет. Все эти результаты сегодня хорошо известны, вошли в учебники и являются хрестоматийными. Значительно хуже обстоит проблема с их восприятием. Восприятием не в виде некой абстрактной феноменологии (на любом уровне, в том числе и молекулярном), а в виде реальных первооснов — принципов живого как особого сущего. Всего живого, в том числе и человека.

Первым из таких, ставших известными, основополагающих принципов было мучительно тяжело осознаваемое положение о наследственности. Феноменологически это воспринимается очень легко. Имеется некий наследственный аппарат, в основе которого лежит некий код, материализованный в виде набора последовательностей оснований. Имеется система декодирования и все такое прочее. Этому учат в школе. В чем тогда проблема с восприятием? Попробуем перевести общую феноменологию в представление о принципе построения живого как сущего вообще, человека в частности и индивидуума конкретного.

Наследственность, жизнь, организм, существо-

вание, свойства организма и вообще все, что ассоциируется с живым, взаимосвязано, взаимообусловлено, взаимонеразрывно. Представление о наследственности впервые поставило (вначале в неявной форме) вопрос о том, что живое можно (вначале тоже в неявном виде и абсолютно условно) разделить на организм и наследственность. Даже в такой предельно абстрактной форме подобная постановка была бескомпромиссно невосприимчива. Ее и сейчас стараются изо всех сил не воспринимать. Знать, использовать практически, но не воспринимать по сути.

Во второй половине прошлого столетия наследственность от организма отделили экспериментально и перевели в ранг технологий. Но попробуйте воспринять, что у Вас, дорогой читатель, могут взять капелючку крови (слюны или иных (любых!) выделений), изолировать оттуда ДНК и это будете Вы в виде Вашей наследственности. Теперь ею можно манипулировать (заметьте, уже вне Вас, без Вас и независимо от Вас), перенести в бактерию, растение и получить фактический гибрид между Вами и, например, козой, которая синтезирует для нужд больных VIII фактор Вашей крови. Оно, конечно, мелочь — всего-то один ген. Но ведь пока большего-то и не требуется. А если потребуются, то можно создать искусственную хромосому [4]. И в мышце, например, будет 1/30 (1/20) часть Вас. Представьте себе, что Вы сидите у себя дома и смотрите на себя в виде своей наследственности, помещенной в пробирку с бантиком. Наследственность, которую можно перенести в любом объеме в любой объект и получить Ваше производное, разбавленное бегемотом или яблоней. Представьте, что где-то кто-то смотрит на ряд пробирок с наследственностью бегемота или яблони и прикидывает, как это совместить с каким-нибудь «опытным объектом», например, с Вами. Конечно же, ДНК — это не организм и вообще не живое. Но то, что это наследственность конкретного индивидуума, т. е. он сам собственной персоной и в концентрированном виде находится вне себя, — воспринять тоже тяжело. И то, что перемещения, реализация и совмещение любой наследственности любого индивидуума с чем угодно иным и в любых объемах пока технологически невозможны, успокаивает очень слабо, так как время идет быстро. Основное же уже сделано: это понимание того, что наследственность всего-то и не более чем программа. Записанная по своим, но очень четким, уже понятным и технологически воспроизводимым правилам, на носителе, который можно штамповать как пельменицы (только обходится это существенно дороже). И как любую программу на удобном в обращении

носителе ее можно менять, модифицировать, усложнять, упрощать и т. д. А далее — вставлять в машину и запускать в работу. И это тоже будете Вы, если вставить такое во все Ваши клетки (что тоже дело технологии), вернее, уже какое-то Ваше производное, преобразованное из Вас. И, в перспективе, даже не в виде Ваших поколений, а на уровне непосредственно Вас во временной период Вашей индивидуальной жизни.

Главным же, центральным моментом такого восприятия (или невосприятия) явилось понимание того, что живое можно не только принципиально, но и технологически разделить на любые составляющие, каждое из которых будет неживое, разложить на полочках в лаборатории до нужного времени, а затем собрать и опять получить живое. В любом качестве, сочетании и любой сложности. И то, что сегодня это в полном объеме невозможно, ничего не меняет. Уж если такое можно с наследственностью, то все остальное — дело техники. Будет такое же со всем остальным в полном объеме. Не знаю как кто, но я, понимая все это, воспринять пока не могу. Знаю, что многое есть уже, а будет вообще все и даже более «всего» (т. е. то, что принципиально отсутствует в природе, но может быть рассчитано, синтезировано и воспроизведено «по желанию»). Но все равно воспринять пока не могу, хотя в абстрактном виде этому всему, действительно, учат в школах, превращая в нечто, ну абсолютно, очевидное — «разве может быть иначе»? Ведь это же и есть «природа вещей».

Таким образом, первый основополагающий принцип построения живого — это то, что его составляющие могут быть из него изолированы, разобраны, если надо, изменены и опять собраны. В природе этого не требуется. Там все изменения происходят «в собранном виде». Но принципиальная возможность разборки и сборки живого выводит теорию на второй основополагающий принцип: клетка — это самоорганизующаяся молекулярная машина. Почему именно клетка, почему машина и почему самоорганизующаяся? Еще в позапрошлом веке был сформулирован основополагающий принцип живого — клеточная теория. Все живое построено из клеток. Клетка является последней «неделимой» основой живого. Все, что «не клетка» — неживое, даже если оно до этого было частью клетки. И новая клетка может появиться только от клетки.

Вся последующая информация о живом подтвердила клеточную организацию жизни (по крайней мере, в ее Земном исполнении). Именно поэтому любое рассмотрение основополагающих принципов живого обязательно должно базироваться на

клетке. Теперь — почему машина? Вообще-то строение живого по многим принципиальным составляющим настолько сходно с машинной организацией, что, начиная с Декарта, обсуждение такого подобия то затухая, то вновь возникая (хотя и достаточно вяло), продолжается уже несколько веков. Но и отличий от машины у живого слишком уж много. И даже нарушенная психика не сводит каракатицу к ракете, антилопу к гоночному автомобилю, а горного козла к вездеходу. Как же тогда можно допускать даже самую мысль о том, что клетка — универсальная основа живого, является машиной?

Первый ответ достаточно очевиден. Все машины, с которыми человек имеет дело, то ли их создавая, то ли используя, являются какими угодно, но только не молекулярными. Они могут быть механическими, термодинамическими, квантовыми и т. д., а вот молекулярных пока человек создавать не научился. Хотя отдельными молекулярными процессами пользуется очень широко, примером чему могут быть вся химия, использование в промышленности ферментов и т. п. Препятствием, которое на пути создания молекулярных машин пока даже на уровне робких теорий не удалось преодолеть (но к преодолению которого подошли уже вплотную), является неумение организовать взаимодействующие цепи молекулярных процессов, да еще в режиме устойчивости и управления ими. В клетке же все это как раз и присутствует. И не имея в своем распоряжении молекулярных машин, не умея их создавать, сравнивать клетку можно было только с машинами механическими, субстрактно иными, психологически радикально отличающимися от машин молекулярных. Но машина — это некое обобщение, некий общий принцип организации, построения, функционирования. И если посмотреть на нее не с позиций материального состава машин, а исходя из общих принципов машинной организации, то картина получается совсем иная. Попробуем сформулировать и проанализировать те основные принципы машинной организации, которые позволяют концептуально считать любое «нечто» машиной и которые присущи клеточной организации, т. е. то, что (по мнению автора) дает основание считать клетку молекулярной машиной.

1. *Клетка (любая!) состоит из конкретных составляющих (того, что для привычных нам машин назвали бы узлами и деталями).* Это мембраны, митохондрии, пластиды, ядро, рибосомы, лизосомы, протеосомы и некоторые другие. Их число, взаиморасположение, состав и прочие «показатели» колеблются в зависимости от организма,

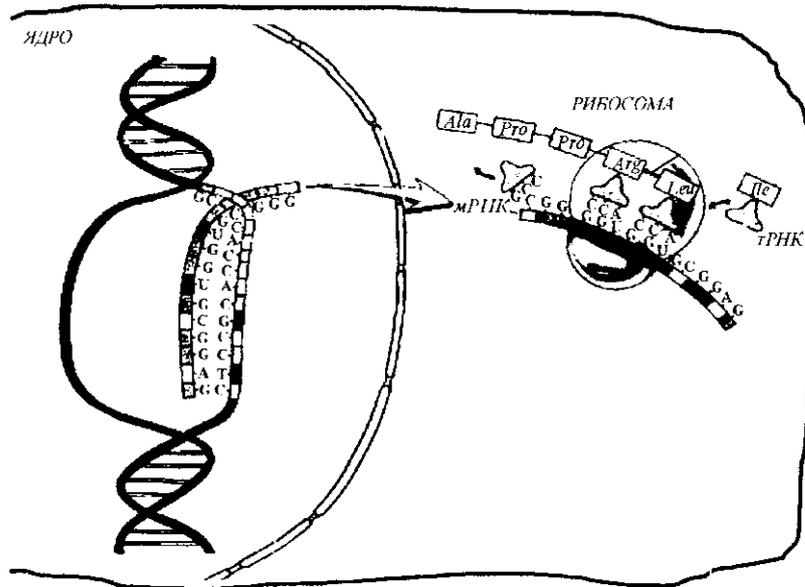


Рис. 1. Пример взаимодействия блоков молекулярной машины. В одном блоке (ядре) синтезируется первичный транскрипт — РНК. Она после ряда последующих обработок (полиаденилирование, сплайсинг, кепирование и т. д.) поступает для использования в другой блок — рибосому. В рибосоме на иРНК как информационной матрице собирается белок. Он (на основе самосборки) идет на построение различных блоков. А все блоки взаимодействуют посредством перерабатываемых продуктов и молекулярных команд — сигналов, вырабатываемых блоками при их функционировании (или поступающих извне)

клетки, состояния и т. д. Они могут в небольшой, но обязательно определенной степени менять свой состав. Но это всегда происходит в каких-то пределах. Разнообразие клеток (да еще у разных организмов) исключительно велико. А вот композиция и количество клеточных составляющих имеют некий обязательный набор (мембраны, ядро или его аналог — нуклеоид, рибосомы и т. д.). Далее в клетках организмов разных групп могут быть свои (тоже общие для таких групп) «составляющие» клетки. Все такие составляющие организмов в надмолекулярные структуры, которые весьма лабильны. Хотя состав их колеблется и часто в весьма широких, но тоже определенных пределах, как по численности, так и по номенклатуре.

2. Клетка (любая!) содержит конечный набор (номенклатуру) и количество своих составляющих. Такой набор может колебаться в зависимости от типа клетки в очень широких пределах. Но пределы эти для клеток определенных типов (определенных организмов) ограничены и конечны.

3. Принцип клеточной организации — блочный. Такая блочность является не только функциональной, но, что особенно важно для машинной организации, весьма четко структурно обособленной и внутренне автономно «сложенной». Компартиментализация блоков носит разный характер, но всегда направлена на внутреннюю автономию, обеспечивающую функционирование. В случае ядра, митохондрий, пластид, лизосом и т. д. — автономия обеспечивается собственной мембраной и внутренним структурно-функциональным построением. В случае сложных функциональных надмо-

лекулярных комплексов, не имеющих мембраны (рибосомы, сплайсосомы, репликосомы и т. д.), внутренняя автономизация обуславливается только самосборкой и молекулярными силами, удерживающими комплекс в достаточно устойчивом для функционирования состоянии. Такие комплексы сами по себе (как блоки) очень сложны, наиболее известным примером чему является рибосома. Но и другие комплексы, как сейчас выясняется, не проще. Так, сплайосома состоит из 50 РНК и из более чем 50 белков [5].

4. Принцип компоновки блоков основан на высокой степени автономности работы самого блока как самодостаточно внутренне организованной системы. Внутри блока (ядро, митохондрии, рибосомы и т. д.) все его составляющие макромолекулы взаимодействуют между собой так, что их взаимовлияние намного сильнее, чем влияние извне. Только «обрабатывающие» домены, функцией которых является соответствующее преобразование поступающего в блок материала (макромолекул, их атомных групп, мелких молекул), результируют функции блоков на взаимодействие с окружением.

5. Принцип внутриклеточного функционирования основан на взаимодействии блоков через их «перерабатывающие» и контрольные домены. Рабочий материал (молекулы) перерабатывается в доменах разных блоков, последовательно переходя из блока в блок, превращаясь в «конечное изделие». Это схематически (в виде одного из вариантов) можно представить так, как изображено на рис 1.

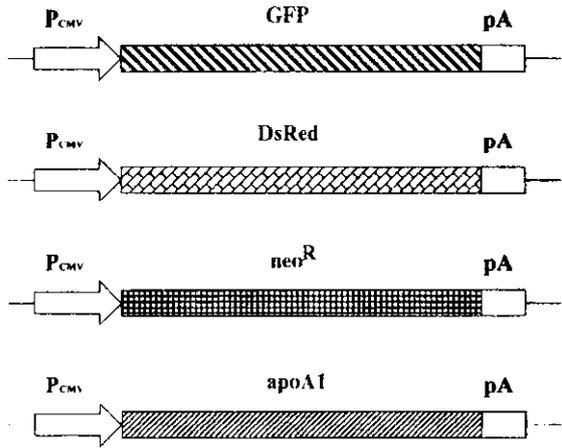


Рис. 2. Пример минимальной кассеты. Между промотором и сайтом полиаденилирования можно вставлять любые последовательности — как на основе кДНК, т. е. сплайсированные, так и полноразмерные геновые. И молекулярная машина будет их образовывать, узнавая только сигналы кассеты (и если вставленные гены имеют свои собственные, то и их)

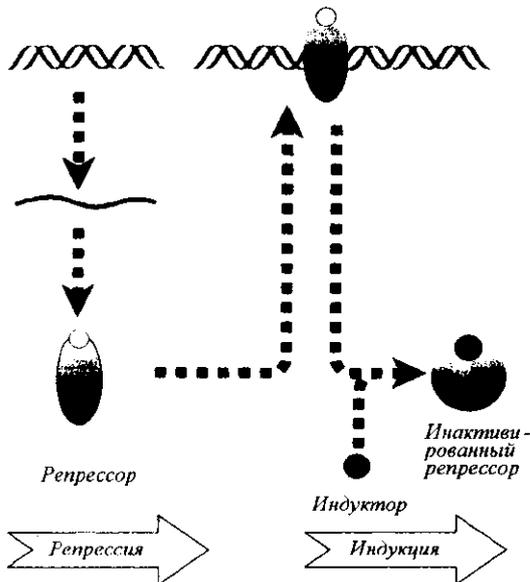


Рис. 3. Системы управления в молекулярной машине тоже молекулярные. Они могут иметь разную организацию, но по своим функциям они именно управляют процессами (простыми или сложными)

6. *Возможность замены блоков и их элементов.* Это было экспериментально продемонстрировано, методически отработано и, наконец, технологически разработано для практического использования. Классическим примером является пересадка ядер, используемая при различных вариантах клонирования. Была также показана принципиальная

возможность замены (добавления) митохондрий и пластид, но технологическая потребность в этом не возникла [6—8]. Рутинным методом является кассетная замена генов (рис. 2), при которой в готовой молекулярной конструкции можно, как в кассете, менять гены одни на другие (соблюдая, конечно, как и в любой машине, определенные правила), вставляя такую кассету в клеточный блок (чаще всего в ядро) и обеспечивать синтез, а затем и функционирование почти любого желаемого продукта. Машина она и есть машина, хоть и молекулярная.

7. *Наличие систем управления.* Все блоки в клетке, являясь в значительной мере внутренне автономными, объединены в единую машину благодаря организованным потокам перерабатываемого материала и системам управления — молекулярным сигналам *транс-* и *цис-*природы. *Транс-*сигналы представляют собой определенные молекулы, определенным образом производимые и распространяющиеся внутри клетки, а *цис-*сигналы — домены макромолекул, узнающие *транс-*сигналы и воспринимающие их путем перестройки самих себя, т. е. тоже молекул (реже — за счет изменения первичной структуры, чаще — вследствие пространственной перекомпоновки), и дальнейшего изменения блока, тоже структурно и/или функционально (рис. 3).

8. *Принцип управления основан на эффектах, которые в самом общем виде можно было бы назвать «кнопками на пульте».* Через *транс-*, *цис-*системы управления вводятся в действие цепи управления всех типов сложности: от коротких, практически мгновенных (конформационный переход белковой молекулы, например фермента, из неактивной формы в активную и наоборот; обратимое блокирование — разблокирование активного центра и т. д.) до сложных и длительных (репрессор — оператор, гормон — рецептор и т. д.) (рис. 4). Получив сигнал, блок (блоки) перестраивает свою работу, а клетка как единое целое согласует свою деятельность с задачами надмолекулярных образований (тканей, органов, организма).

9. *Наличие программ, по которым работает вся клетка, и возможность вмешательства (изменения) в эти программы извне.* То, что геном клетки является такой программой, сегодня хорошо известно. Изменение программ путем вмешательства в генетический аппарат за последние пару десятков лет стало технологией чуть ли не общепланетарного масштаба. А то, что, изменив программу, можно изменить работу клетки в желаемом направлении, рутинно закладывается в рутинные производственные процессы во всем их

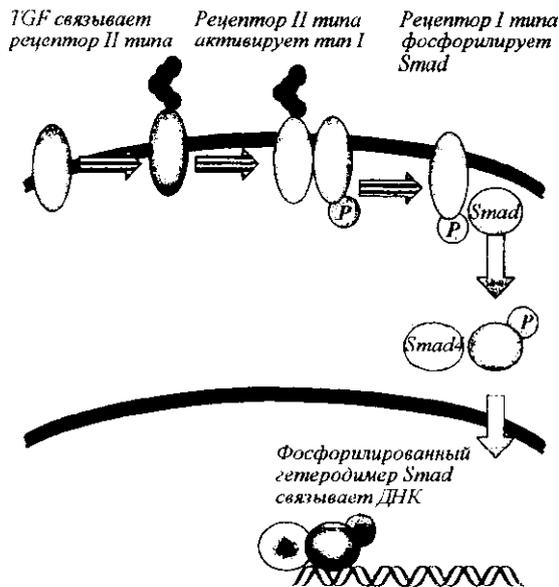


Рис. 4. Принцип управления принципиально аналогичен управлению «кнопками на пульте». Сигнальная молекула включает цепь (часто весьма многозвенную и разветвленную) последующих сигнальных взаимодействий, приводящих к включению, выключению или изменению мощных процессов на большом (по масштабам клетки) расстоянии от той «кнопки»-рецептора, на которую «нажала» (провзаимодействовала) сигнальная молекула

диапазоне — от добычи полезных ископаемых из недр Земли до лечения болезней у человека.

Можно сколько угодно спорить, достаточно ли этого для признания клетки молекулярной машиной или недостаточно? Но если у кого-то имеется неприятие такого положения, пусть он, этот кто-то, хотя бы сам для себя сформулирует то, что принципиально «немашинное» имеется в клетке. Кажущееся «принципиальное» отличие клеточной организации от машинной состоит в том, что молекулярные машины человек только начинает учиться создавать, а клетка — непревзойденная по совершенству и сложности молекулярная машина. Но и здесь уже пройден некий критический порог в понимании.

Изучение молекулярных взаимодействий концептуально показало, как все происходит. Взаимодействие идет через определенные домены — атомные группы макромолекул. Именно они принимают основное участие во всех взаимодействиях. Через них идет и управление. Поэтому надо оценивать не субстратную основу машин и, как следствие, особенности субстрата, технические решения (шестеренки, шнеки, винты и т. д.), а именно принцип организации — блоки, их составляющие, их управляемость, их взаимодействия и т. д. В случае

клетки уже вышли даже на ее некий предельно минимальный состав, в котором все макромолекулы учтены буквально поштучно. Такую «минимальную клетку» собираются в скором времени синтезировать [9]. С одной стороны, для доказательства самой такой возможности, а с другой, — в целях обучения: в конце концов пора уже переходить и к производству молекулярных машин, не ограничивая же человеческую цивилизацию только шестеренками и гвоздями. А для того чтобы закончить с проблемой психологического невосприятия, превратив его в восприятие, сделаем один весьма любопытный экскурс в то, что в общем виде называют «человеческой деятельностью».

Современная человеческая цивилизация является машинной, т. е. построенной на технических решениях и их воплощении, через посредство которых в виде машин и их функционирования идет взаимодействие человечества со всем остальным миром (как, впрочем, и между собой тоже). Но, начиная эту свою деятельность с нуля, т. е. еще только присматриваясь к палке как будущему первобытному орудю, человек начинал учиться использовать для себя все окружающее. И самым совершенным из всего, что окружало человека, был живой мир. Его представители и бегали быстрее, и плавали лучше, и прыгали по скалам резвее, и были вкуснее и обильнее (чем сородичи, хотя и они были тоже «живыми», а иногда и «съедобными»), и вообще могли делать многое, недоступное человеку того времени, например, летать. С него, живого мира, человек вначале совершенно неосознанно, затем смутно подсознательно и, наконец, откровенно по-плагиатски начал делать первые, бесконечно далекие по совершенству в сравнении с оригиналами, подделки. И назвал их машинами. Так, если в машины человек закладывал некие принципы организации живого, то тогда не клетка имеет принцип машинной организации, а машины имеют убогодо не совершенные принципы клеточной организации, ибо машины строились по элементам совершеннейшего эталона — живого, единицей которого и является клетка.

Клетка как основная и универсальная единица всего живого мира наиболее полно и выразительно результирует в себе принцип построения живого. Все то, что принципиально важное, далее реализовалось в многоклеточные построения — конструкции организма. Именно поэтому, хотя человек до изобретения микроскопа видел только организмы (и подражал им в своем техническом творчестве) с их отдаленно машинной организацией, наиболее выражены и ярко проявляемы такие признаки «машин» у клетки. Это не мы на них, на машины,

похожи. Это мы в них вкладывали крупницы принципов нашей организации. Это они на нас чем-то похожи, потому что мы сами их такими делали. Но машина от этого живой не становилась и стать не могла. А вот апробируя на них варианты организации живого, человечество в конце концов смогло найти некие очень удачные из них. Они-то и есть машинным воплощением особенностей организации клетки. И поскольку венцом совершенства живого является клетка, то лучшие ее принципы организации и являются «машинными». Закладывая в машины крупницы принципов, на которых основано живое, человек создал некое очень-очень отдаленно приближенное отражение живого в неживом. Мы в машинах видим примитивное отражение живого. Так «нечего на зеркало пенять, если...». Вот так-то.

Если теперь суммировать все вышеизложенное, то по принципиальной организации, как и любая машина, клетка состоит из определенных взаимодействующих цепей процессов, осуществляемых соответствующими механизмами. Процессы в таких цепях идут автоматически. Управление процессами в машинах происходит путем их включения, выключения и регулирования в определенных точках (кнопки, тумблеры и т. д.). В клетке механизмами, осуществляющими цепи процессов, являются молекулы, и управление ведется тоже посредством молекул. При детальном анализе живого в нем обнаруживается дополнительная особенность, которая характеризует любую клетку любого организма, любой его части не просто как «машину», даже не вообще «молекулярную», а принадлежащую к строго определенному типу молекулярных машин.

Все клетки Биосферы имеют такую степень унификации, конвертируемости и взаимозаменяемости, которых нет ни в мире машин механических, ни в мире машин электрических, ни в мире машин квантовых, созданных человеком, т. е. машин «классических». У всего живого материальным носителем наследственной информации является ДНК и только ДНК; генетический код у всей Биосферы четырехбуквенный; переносчиком информации между геномом и белком является РНК и только РНК; биосинтезирующий аппарат состоит только из рибосом (и обслуживающих его работу ферментов и факторов); конвертируемой единицей информации является процессированная РНК; конвертируемой единицей энергии является АТФ; все ферменты при их невообразимом структурном и конформационном разнообразии имеют для каждого субстрата или его участка функционально конвертируемые группы и т. д. Вначале это казалось,

невероятным, потом удивительным, а с недавних пор стало основой технологий. Ибо генные и клеточные технологии покоятся на именно такой молекулярной унификации, конвертируемости и взаимозаменяемости всего, что требуется для практической деятельности на уровне клеток-машин и организмов (как структурно-функциональных композиций из клеток-машин). Только унификация и конвертируемость живого позволяют производить в бактериях продукты человека, в растениях — продукты бактерий и т. д. Все это возможно только потому, что машинная организация живого и конвертируемость основных его элементов созданы и доведены до совершенства четырьмя миллиардами лет эволюции [10]. Пожалуй, апофеозом этого является обнаруженный природный (!) обмен генетической информацией между прокариотами и эукариотами. И идет он по всем каналам [11]. Таких примеров накапливается все больше, но, пожалуй, наиболее демонстративным является, казалось бы, просто невероятное — конъюгация, т. е. классический половой процесс между кишечной палочкой и дрожжами [12, 13], представителями разных царств по классификации систематиков. Конвертируемость и унификация Биосферы сегодня уже радикально меняют наши представления об эволюции [14, 15]. Она же — основа того, что все организмы принципиально разбираемо-собираемы по самой основе их организации. И человек в этом отношении не является исключением. Сегодня человека можно разобрать, рассмотреть и проанализировать тоже буквально по молекулам. Посмотрим же, что такое человек «на самом деле». Ситуация здесь столь необычна, что ее лучше всего начинать со следующей схемы.

Что такое человек?

Индивид-1

(один и единый сам в себе как индивид)



Органов в этом индивиде — несколько десятков. Они обеспечивают существование единого в самом себе индивида и как-то взаимодействуют между собой. Это изучает и использует медицина. Нарушения взаимодействий исследуются как «болезни». А все «в общем» можно себе представить. Будучи хорошим специалистом, в данной области, конечно.



Клетки, составляющие все органы и ткани (т. е. пространственно и в какой-то мере функцио-

нально объединяя органы для того, чтобы индивид был единым сам в себе), по оценкам цитологов, подразделяются примерно на 200 разных типов. Всего же в индивидууме, едином самом в себе, $\approx 5 \cdot 10^{13}$ клеток, что можно представить себе только в самом общем, весьма абстрактном виде (да и то будучи не только хорошим специалистом в данной области, но и оптимистом по натуре).



Одна клетка (условно усредненная с учетом реального разнообразия их в организме) состоит, оценочно, из 10^{10} — 10^{12} макромолекул (ДНК, РНК, белки, полигликаны и т. д.). С учетом общего количества клеток человек как индивид, таким образом, состоит из $5 \cdot 10^{23}$ — $5 \cdot 10^{25}$ макромолекул. Да еще близкое к этому их количество находится вне клеток (в составе внеклеточного матрикса, макромолекул внеклеточной жидкости и т. д.), но тоже в человеке, составляя его. Всего (очень ориентировочно, оценочно, по порядку величины) это составит 10^{24} — 10^{26} макромолекул (в статике). И то, что они все взаимодействуют между собой, нельзя представить даже в общем виде, будучи и хорошим специалистом, и оптимистом любой степени.



Каждая макромолекула может принимать (и реально принимает) разные состояния, модификации; образует комплексы с другими макромолекулами, меняя при этом свои функции (как количественно, так и качественно). Даже если принять только в среднем 10 таких состояний для каждой макромолекулы, то и тогда это даст величину в 10^{25} — 10^{27} функциональных единиц, формирующих человека как индивидуума (в самой упрощенной динамике).

Представить себе, что все они успешно и длительно взаимодействуют между собой нельзя даже в виде юмора. А в то же самое время все это и является индивидуумом, который единый сам в себе и читает в данный момент эти строки.

Достаточно даже бегло посмотреть на это все, чтобы возник очевидный вопрос — как такое может функционировать? Попробуйте представить себе, что Вы — это десятки триллионов клеток, разных по структуре, функции, времени существования и т. д., относящихся только в своем крайнем, четком выражении к примерно двумстам типам, а «на самом деле» — к бесчисленным «нетипичным» и «переходным» формам. Что все эти десятки триллионов разнообразных клеток, т. е. Вы, состоят в

общей сложности из $\approx 10^{24}$ — 10^{26} макромолекул. Числа, для которого мудрое человечество даже не смогло придумать названия. Что эти макромолекулы (только по первичным последовательностям составляющих их мономеров) представлены как минимум сотнями тысяч, а скорее всего, десятками миллионов вариантов, которые в свою очередь различаются по «навешенным» на них дополнительным группам. Которые непрерывно образуются и разрушаются, взаимодействуют, самособираются в разной сложности надмолекулярные структуры и самораспадаются, выполняя процессы, которые нужно выполнить. И в то же время все это должно функционировать (и действительно функционирует) как единое целое, которое и есть Вы. Попробуйте все это представить и объяснить (хотя бы самому себе), как такое может быть.

Подобное и является возможным только потому, что клетки — это молекулярные машины, а организм — совокупность клеток-машин со всеми их цепями процессов и кнопками управления, запуска, регуляции уровня и т. д.

Только так эволюционно могла создаться такая система, как человек. Первые клетки появились ≈ 4 млрд лет тому назад, их окаменелые микроостатки (неотличимые по форме от современных бактерий) сегодня находят в горных породах именно такого возраста. А 4,5 млрд лет тому назад Земля еще находилась в полужидком состоянии [1]. Чтобы создать клетку, Природе понадобилось всего-то 100—200 млн лет. А все последующие 4 млрд лет ушли на организацию взаимодействий клеток-машин в единое, все более и более сложное по функциям «нечто», что мы сегодня называем организмом. Такая сложность обуславливается двумя концептуальными организационными построениями живого — единой системой информационного совмещения и единой системой «кнопок управления» для всех машин, которая и объединяет их в единое целое.

Информационное совмещение — это столь невероятное явление, что принимать его можно только с позиций обыденности. Для того чтобы многоклеточный организм состоялся, каждая (!) клетка должна иметь в себе информацию на превращение, функционирование, перепревращение и перифункционирование во все клетки и на создание всех «кнопок управления», через которые осуществляется переключение программ. А заодно и универсальный механизм переключения программ и их реализацию. Программ и обслуживающего их механизма, по мере (и по очередности) реализации которых эта клетка (или ее потомки) будет меняться и во что-то превращаться. Если бы различ-

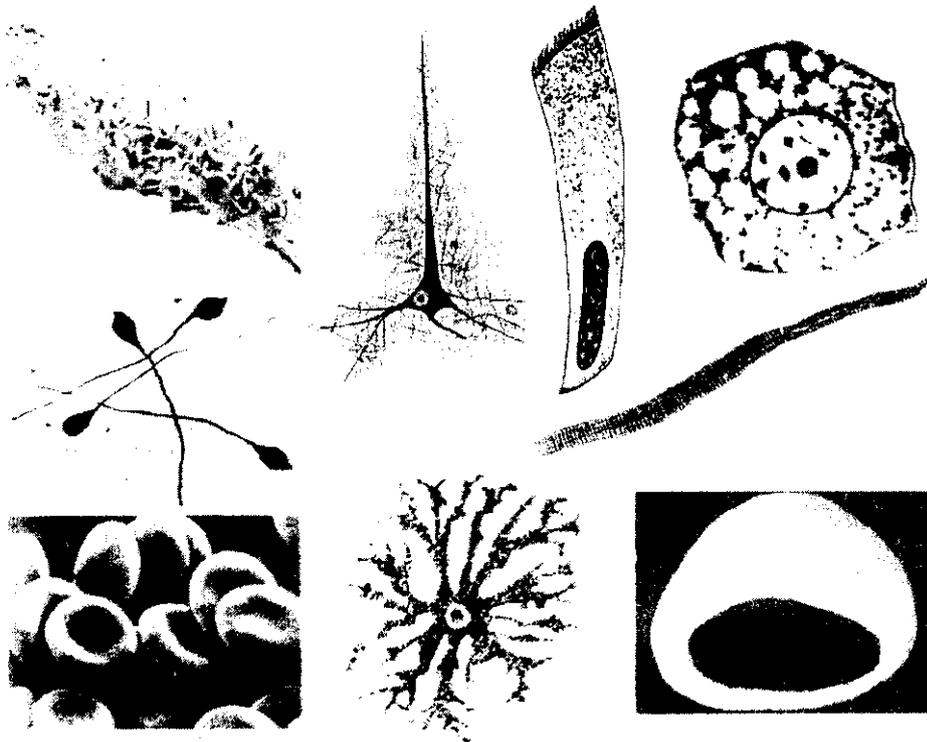


Рис. 5. Разные клетки человека. По разнообразию своего строения, размерам, составу, функциональным возможностям и т. д. они различаются между собой сильнее, чем одноклеточные организмы из далеких таксонов

ные клетки человека — нервная, мышечная, слюнных желез, гепатоцит, фибробласт и т. д. (рис. 5) попали бы на стол какому-нибудь выдающемуся систематику одноклеточных, живущему и работающему в галактике «Пси» созвездия «Си» планеты «И», то он на основании морфологии, цитологии и биохимического анализа отнес бы их к разным порядкам (а может быть и разным типам) живых существ. В действительности же — это не более чем разные варианты дифференциации одной клетки. Ибо организм любой сложности начинается с одной клетки. При дальнейшем развитии — ее потомков. Но каждая из них имеет все программы для реального существования в любом варианте и все унифицированные для всех десятков триллионов клеток индивидуума системы выдачи команд, их восприятия и их реализации. И все эти системы сохраняются во всех типах клеток организма на протяжении его жизни, готовые в любой момент реализоваться в то, какую даст команду молекулярный сигнал извне. Сразу же или через посредство длинной цепи переключений.

Это уже не фантазия, не гипотеза, не теория, а будничная, рутинная технология клонирования, при котором любая дифференцированная клетка высокоорганизованного существа начинает все сначала, давая полный набор полного разнообразия (рис. 6). Именно эта особенность живого: клетка как молекулярная машина; организм как самоорга-

низация клеток-машин и система синхронизации их функций обеспечивается эволюционно созданными унифицированными «кнопками управления». Молекулярными, конечно же. А для того чтобы все это устойчиво существовало во времени, «кнопки управления» являются не чем-то автономным, а взаимосвязанными системами самоуправления, т. е. системами регуляции правильного взаимодействия клеток-машин, их самообновления, замены, вплоть до само- и несамоуничтожения выходящих из под контроля системы (или ставших ей ненужными). Порядок есть порядок.

Центральным концептуальным положением «клетки-машины» и «организма из клеток-машин» является то, что любую машину, любую композицию машин можно разобрать, изменить, доработать, собрать и опять запустить. Концептуально это возможно потому, что все клетки-машины внутренне автономны; все имеют полный набор программ и универсальный механизм их реализации; все имеют унифицированные «узлы сборки» и реально могут собираться по принципу самосборки (т. е. «зная», как это надо делать на основе имеющейся внутренней информации и имея для этого все необходимое); в собранном состоянии все они могут взаимодействовать и не вообще взаимодействовать, а так, что образуют единое целое — организм; все они самоуправляемы через ограниченное количество унифицированных «кнопок»

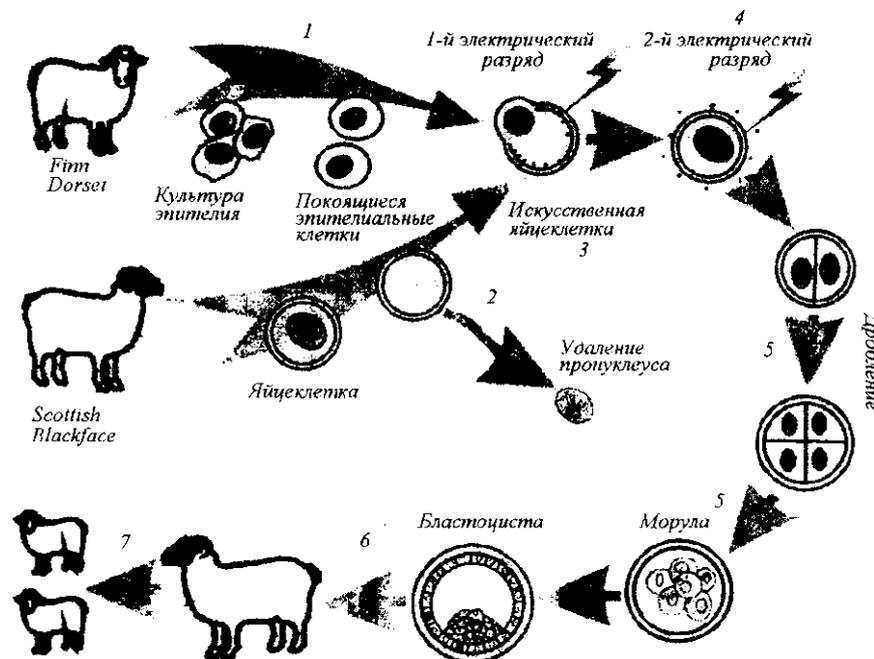


Рис. 6. Принцип клонирования — получение организма из соматической клетки

(молекулярных), которые «нажимаются» тоже ограниченным количеством конкретных молекул. В конце концов, современные техногенные машины тоже уже достаточно сложные, с очень большим числом блоков, узлов, деталей (например, перевозящий сотни людей самолет или ядерная подводная лодка).

Таким образом, весь организм — это самонастраивающаяся система, допускающая по своей конструкции перестройку по унифицированным командам, которые можно организовать и извне. И все это не просто «можно». Все это и есть реально существующие многоклеточные организмы, среди которых человек во всем, кроме умственной деятельности (которая, к счастью, пока еще для их обладателей непонятна и потому не стала технологией), аж никак не является исключением.

Очень наглядным примером того, как ведет себя клетка-машина в организме при разных сигналах управления, являются опыты с изменением положения тотипотентных клеток бластоцисты [16]. Оказалось, что при введении бластоцисты в соматическую ткань той же самой машины, у которой они были изъяты (т. е. того же самого организма), развивается не эмбрион, а тератоканцинома — образование из безудержно мультиплицирующихся и хаотически дифференцирующихся клеток (вплоть до элементов зубов и волос). При такой пересадке клетки нарушено управление: отсутствует последовательность сигналов и их вос-

приятия, всего пути правильного переключения имеющихся программ. Все нужные программы имеются, но включаются они хаотически и все функционирует хаотически. Все имеется! Нет только правильного управления. Если же теперь из такой тератоканциномы получить клеточную суспензию, расчистить ее и не вставшую на путь дифференцировки клетку (предварительно маркировав для последующего отслеживания) ввести в развивающуюся в естественном положении бластоцисту, то она, такая клетка, включается в нормальный последовательный путь развития (рис. 7). Машина — она и есть машина, только молекулярная, как указывалось выше.

На приведенном примере хорошо видно, что такое «самоорганизация». Свойством живого является способность создавать себе подобное из себя неподобного. А вот для того чтобы такая способность реализовалась в сущее, характеризуемое как «живое», т. е. организацию создания себе подобного из себе неподобного с дальнейшей мультипликацией носителя такого свойства, нужна программа последовательности элементарных химических процессов и воссоздания структур, их производящих и обеспечивающих. Наличие такой программы и структур, функционирующих согласно ей, реализующих способность к созданию себе подобного из себе неподобного в непрерывно присутствующее сущее, и будет «самоорганизацией». А ее прекращение (при наличии всего остального) будет озна-

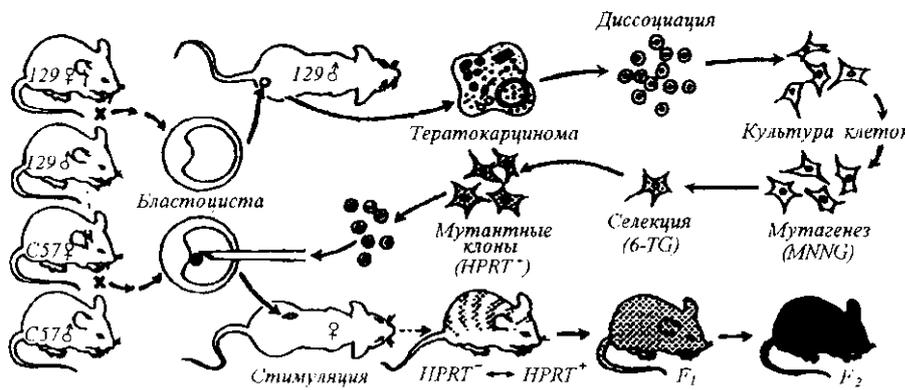


Рис. 7. Дифференциация клетки в зависимости от внешних сигналов. Клетки в составе бластоцисты в процессе нормального эмбриогенеза образуют нормальное животное. Если же такую клетку поместить в иное окружение, в котором сигнальные молекулы включают более поздние программы, образуется хаотически дифференцирующаяся тератокарцинома. Но при введении ее клетки в нормально развивающуюся бластоцисту имеющиеся в ней сигнальные молекулы включают правильную последовательность программ и начинается нормальная дифференцировка (по [16])

чать конец такого сущего. Клетка — не просто машина, не только молекулярная и не только унифицированная. В отличие от технических подражаний ей, очень ограниченных и упрощенных, она еще и самоорганизующаяся.

Для существования во времени все живое самообновляется, самовостанавливается и т. д. Такое свойство кардинально отличает живое от неживого и в неявном виде (что будет детально проанализировано в третьей части планируемой серии публикаций) выводит его из-под действия тех законов мироздания, которые для него, мироздания, сформулированы. Ибо мироздание — неживое. И «всеобщие» законы его — это законы неживого. Живое наравне с неживым подводилось под «всеобщие» законы из «абсолютно очевидных» «общих соображений». Сегодня эта «очевидность» должна быть пересмотрена — самообновление и все остальное «само-» никак не вписываются в «основополагающие принципы» неживого. В случае человека — это все «само-» реализуется исключительно эффективно на всех уровнях.

Внутри клетки время жизни макромолекул (РНК, белков, полисахаридов и т. д.), а также их надмолекулярных образований (рибосом, цитоскелета, мембран и т. д.) колеблется от нескольких минут до нескольких суток. И организация такого самообновления совершенна и разнообразна. В случае протяженных структур (как, например, мембран) обновление осуществляется в виде локальных процессов. Отдельные макромолекулы — деградируют полностью и заново ресинтезируются целиком. И только для ДНК время жизни соотносено ко времени жизни клетки, в которой она находится. Но и в этом случае обновление идет непрерывно за счет всех видов репарации. Мощность всех этих процессов самообновления настолько велика, что с трудом воспринимается. Ниже она будет проанализи-

зирована детально. В общем же виде это можно проиллюстрировать данными энергетического рециклинга. Так, в среднем на каждый грамм человеческого тела ежесуточно распадается и вновь синтезируется 3 г АТФ [17]. Поскольку же АТФ — конвертируемый и универсальный биологический энергоноситель-макроэрг, то общие величины всего рециклинга в клетках должны быть с ним соизмеримы. И так — каждые сутки на протяжении всей жизни.

Высокодинамичны и ткани — в них также идет непрерывное обновление, но уже на более высоком, т. е. клеточном уровне. Клетки покровов человека — кожи и эпителия слизистых (кишечник, дыхательные пути и т. д.), постоянно мультиплицируют и дифференцируются таким образом, что их терминальная стадия уходит из организма (слущивание поверхности кожи тому наглядный пример). Клетки внутренних органов и крови по мере того, как они выходят из строя или опасно изменяются, уничтожаются иммунной системой организма или в них самих включается система самоуничтожения (апоптоз). А место таких уничтоженных или «самоликвидированных» клеток занимают новые, берущие начало от стволовых. И так — непрерывно, ни на мгновение не прекращается самообновление всего организма на всех уровнях каждого индивидуума.

Опять возникает тот же вопрос. Если такая система существует (а она действительно существует), если все ее «само-» доведено даже не до совершенства, а до высочайшей степени абсолюта, то как в ней может что-то портиться? Ведь система открытая и термодинамически, и по обмену веществ. Все в ней организовано так, чтобы восстанавливать любые повреждения и, вроде бы, все для этого имеется. И непрерывающийся ряд поколений тоже существует, подтверждая совершенство систе-

мы. И берется он, такой непрерывный ряд поколений, из тех же самых индивидуумов, которым, несмотря на все эти совершенства и подтверждения совершенства в виде бесконечного ряда поколений, на роду написан «видовой срок жизни». Если бы не абсолютно достоверные данные о том, что «видовой срок» существует (и никогда ни для кого не делает исключений), в его существование нельзя было бы поверить — настолько совершенно образование из многих клеток-машин, именуемое организмом. Так почему же жизнь одновременно столь противоречива и однозначна? Как вообще такое может быть? Попробуем разобраться. Для этого уже накоплен необходимый как экспериментальный материал, так и его теоретический анализ. Исходя из имеющихся знаний можно выстроить некую иерархию процессов и структур в единице живого — клетке.

Самым массовым и динамичным уровнем в клетке является поступление извне, распад, синтез, модификация субстратов и метаболитов. Это — «расходные материалы» клетки. Их много, они разные и либо реализуются сразу по мере их появления, либо складываются в виде запаса. И биохимия как наука это изучает и классифицирует. Итак, «в общем» — здесь уж «почти все» ясно. Следующим уровнем являются макромолекулы, участвующие в превращениях «расходных материалов», а именно — белки, полисахариды, липидные комплексы (составляющие мембран) и их динамические надмолекулярные образования. Белки синтезируются на основе следующего уровня макромолекул — информационных посредников, коими являются различные классы РНК (информационные, транспортные, входящие в виде молекулярных инструментов в сплайсосомы, рибосомы, некоторые нуклеазы и т. д.) Их тоже много, они тоже очень динамичны — распадаются и вновь синтезируются. Это область частично тоже биохимии, в основном же, — молекулярной биологии и при всей сложности процессов, в общем виде, здесь тоже «почти все» понятно. Далее идет матрица, на которой по ее образу и подобию происходит синтез РНК. И тут происходит нечто необычное для бурной синтезирующе-распадающейся внутриклеточной динамики процессов и структур.

Принцип функционирования клетки — каскадно-статистический. А надежность такой «статистики» поддерживается жестким клиренсом, который к тому же двойной. Он — «универсально-всеобщий», медленный для всех макромолекул с их надмолекулярными образованиями и «универсально-специфический», быстрый для измененных, поврежденных, нарушенных макромолекул [18]. Только геном единичен, уникален и для него не существует

«статистики» клиренса. ДНК ядра (или его аналога нуклеоида у прокариот) — уникальна. Она может быть представлена одной единственной молекулой (нуклеоид) или несколькими, но различными (хромосомы гаплоидного и диплоидного наборов эукариотов). И никакого радикального круговорота в виде распада всей молекулы целиком и ее последующего ресинтеза нет. Наоборот, все направлено на сохранение исходно получаемой при образовании клетки в результате деления целостности генома. А непрерывно возникающие повреждения в такой гигантской молекуле восстанавливаются. Суммарные размеры же непрерывных молекул ДНК ядра (или его аналога нуклеоида), на первый взгляд, просто неправдоподобны.

Так, каждая клетка человека (при среднем размере ее примерно 20 мкм) содержит в своих 23 хромосомах (на гаплоидный набор) ДНК, суммарная длина которой составляет 170 см, т. е. примерно в 80000 раз длиннее, чем диаметр клетки [19]. Такого больше в клетке нет нигде. ДНК находится на вершине иерархии событий, являясь матрицей, началом всех процессов, хранителем информации. Но все это имеет смысл только в клетке, где ДНК обслуживается всеми клеточными системами, обслуживая их всех, в свою очередь, информационно. Вне клетки ДНК бессмысленна и инертна, разве что может химически деградировать (как, впрочем, и все неживое) подобно любому, не очень стойкому полимеру. Что-то в этом есть особое, какое-то уникально-функциональное. И неудивительно, что именно с геномом в последние годы все чаще связывают видовой срок [20]. Только в прямолинейном варианте выглядит это все очень уж «вообще» — почти как законы мироздания. И точно так же прямолинейно-безнадежно.

Попробуем разобраться в этом более целенаправленно. Количество ДНК в ядерном геноме у разных видов эукариотов различается в десятки тысяч раз, достигая между крайними формами 80000-кратной величины [21]. Да еще различия могут зависеть от условий жизни и даже питания [22]. И отличия в «видовом сроке» гигантские. Они колеблются от нескольких суток (у некоторых нематод) до тысячелетий (у некоторых секвой). Только никакой реальной зависимости между содержанием ДНК и видовым сроком нет. А ДНК-то у всех принципиально одного строения. И в поколениях та же идентичность: при принципиально той же ДНК — что нематода с видовым сроком в несколько дней, что секвойя с тысячелетним созерцанием происходящего, все они как вид существуют миллионы лет, а как непрекращающаяся череда индивидуумов — от впервые возникшей клетки до

наших дней, то ли 4, то ли 2 млрд лет. Почему? Приходится опять возвращаться к психологии.

Мы живем в удивительном мире шаблонов. Собственно говоря, живем-то мы в мире реальном, но воспринимаем его через посредство шаблонов. Для того чтобы хоть как-то ориентироваться в бесконечном разнообразии всего, что окружает человека, в разнообразии, в котором нет двух абсолютно идентичных сущностей, наше мышление группирует все по каким-то сходным признакам. Так образуется то, что называют на умном языке науки «понятием». И когда мы говорим, пишем, читаем, мыслим, то оперируем именно понятиями. «Клетка», «митохондрия», «микроскоп», «стул», «стол» и все остальное при всем его индивидуальном разнообразии в нашем общении используется и воспринимается как некая абстракция. Лишь в случае персонализации понятия (данная конкретная клетка, именно эта митохондрия и т. д.) абстракция проектируется на индивидуальность. Одной из такой абстракций (т. е. неким общим понятием) является термин «мутации». Сегодня договорились считать таковыми изменения, произошедшие в ДНК. При этом оценивают их в виде некоего закрепленного состояния. Вообще-то понятие «закрепленное состояние» в высшей мере условно. Оно зависит от степени нестабильности генома, и в клеточных популяциях для разных клеток с разной нестабильностью генома может исчисляться почти любой величиной. Да и само «закрепление» является некой конечной стадией динамики. Но для того чтобы понять и оценить не просто необычность, а непередаваемую фантастичность реальности живого, необходимо посмотреть на то, что происходит в клетках в виде динамики, т. е. непосредственно в каждый момент на протяжении всей ее жизни. А затем экстраполировать все это на организм.

Первый этап обеспечения целостности и полноценности генетического материала основан на весьма сложном и чрезвычайно точном механизме репликации, при котором в норме частота ошибок не превышает 10^{-10} — 10^{-9} на одно реплицированное основание [23, 24]. Но это — в норме, которая имеется далеко не всегда и всегда недолго. При отклонении же от нее частота ошибок увеличивается. Кроме того, имеются многочисленные источники (как внешние, так и внутренние) поврежденных ДНК.

Повреждение генетического материала — это мутация. Однако представление о механизмах возникновения мутаций за последние десятилетия претерпели ряд радикальных изменений. Вначале все сводили к теории мишеней. Считалось, что

проблема мутаций решается просто: как только повреждающий фактор достиг цели (т. е. соответствующей последовательности ДНК) и прореагировал с ней, т. е. поразил мишень, так сразу появился биологический результат — в случае одних типов повреждений (таких, как разрыв двойной цепи ДНК) клетка гибнет (летальный эффект), в случае других (например, химическая модификация основания) — возникает изменение соответствующего кодона и регистрируется мутация. И в предельных вариантах в виде воздействия на одонитчатую нуклеиновую кислоту в пробирке именно так и было. Но при дальнейшем изучении мутагенеза оказалось, что такие представления столь же отличаются от действительности, сколь сама пробирка (даже с раствором нуклеиновой кислоты) — от живого организма. Выяснилось, что реальное возникновение мутаций в реальном организме в несоизмеримо большей мере зависит от взаимодействия наследственного аппарата с клеткой, а этой клетки — с другими клетками, с этих других клеток — с организмом, который они составляют в целом, а этого организма — с окружающей средой и т. д., чем непосредственно от взаимодействия повреждающего фактора со своей потенциальной мишенью. Здесь играют роль и системы защиты, и системы восстановления, и уровень метаболизма, и особенности его протекания, и многое другое.

По некоторым оценкам [25], в ядре клетки человека в течение каждого часа происходит в среднем 2500 выщеплений пуриновых оснований, 2000 одонитчатых разрывов, 100 метилированных гуанина, 10 дезаминирований цитозина и т. д. Всего это дает примерно 5000 спонтанных повреждений ядерной ДНК, т. е. 120000 повреждений генома в каждой клетке каждые сутки ее жизни в составе организма.

Если же произвести более полный учет, то окажется, что количество возникающих повреждений ДНК при нормальном метаболизме клетки в нормальных условиях еще выше. Так, в норме на каждые 130000 оснований ядерной ДНК присутствует один продукт перекисного окисления нуклеотидов: 8-гидроксидезоксигуанозин [26]. Это соответствует, таким образом, 27000 поврежденных оснований на геном человека. И так по всем нарушениям: 16 постоянно присутствующих нерепарируемых апуриновых сайтов на 10^8 нуклеотидов [27], один—два 7-метилгуанина на 10^5 нуклеотидов [28] и т. д. Но данная величина является равновесной — устранение повреждений и их возникновение идут с равными скоростями, абсолютные значения которых пока неизвестны. Если же оценивать все типы повреждений, то в течение

суток в соматических клетках человека (для генеративных пока таких данных просто нет) возникает 250—300 тыс. спонтанных повреждений [29]. Это 10,5—12,5 тыс. повреждений ежедневно, т. е. в 2—2,5 раза больше, чем указывалось выше. Примерно 2000 из них (в час) приходится в основном на разрывы и частично на сшивки (межнитчатые и с другими макромолекулами, чаще всего с белками). Это значит, что за 75 лет жизни любого человека все 100 % оснований ДНК всех его клеток повреждаются, а геном к этому времени (статистически) должен был бы потенциально состоять из коротеньких однитчатых фрагментов размером примерно 130 пар оснований. И такая ситуация потенциально будет иметь место как для долгоживущих, так и короткоживущих клеток, поскольку последние берут свое начало от первых и общий срок существования измененной ДНК зависит от возраста организма, а не от времени жизни данной клетки.

Таким образом, в каждой клетке человека непрерывно идут естественные, т. е. нормальные, потенциально мутагенные, изменения ДНК колоссальной интенсивности. Собственно говоря, по самой сути процесса — это уже мутационные изменения, так как химическая модификация оснований при этом происходит совершенно реальная. Репарация не предотвращает появления таких изменений, а устраняет уже возникшие, возвращая геном к исходному состоянию. Процесс этот не мгновенный. Изменения устраняются не в момент их появления, а только через некоторое время (часто весьма значительное). Самых повреждений ДНК в пересчете на геном любой клетки, как указывалось выше, в каждый момент времени очень много.

Более того, с какой-то вероятностью любое из возникающих повреждений может неспарировать (или спарировать неполностью, неправильно) и реализоваться в стабильное, закрепленное до смерти данной клетки (или ее деления). И далее, уже узнаваемое всеми системами как «свое», изменение первичной последовательности ДНК входит в «базу», а изменение такой базы к функциональной норме воспринимается клеткой как повреждение и «исправляется» возвратом к базе. Частота таких фактических восстановлений нормы становится столь же редкой, как и повреждения. Она даже носит термин «возвратные мутации» — возврат к норме со средней частотой, характерной для процесса мутирования как такового. Клетка-то не знает, что так ей будет лучше — машина она и есть машина. Только через какое-то время внешнему наблюдателю, коим выступает исследователь,

если бы он имел методическую возможность наблюдать за процессом, не вмешиваясь в него, стало бы ясно, какое повреждение спарировало, а какое — закрепилось. Сегодня же, когда узнать происходящее можно лишь ценой разрушения клетки, вообще нереально с полной достоверностью судить для каждого конкретно регистрируемого повреждения генома спарировало оно или закрепится. И получается, что все геномы (все без исключения!) всех клеток в каждый данный момент времени массово мутантны. И как эта перманентная (т. е. непрерывно существующая и непрерывно меняющаяся) мутантность сказывается на фенотипе, совершенно неизвестно. Этот вопрос не только не изучен, но пока даже никогда не ставился. Можно лишь полагать, что, поскольку динамически перманентная мутантность — явление обычное для каждой клетки (т. е. нормальное), то должны быть механизмы, совмещающие такую мутантность с нормальной жизнедеятельностью.

Такова норма. Норма потому, что естественные повреждения устраняются естественно существующей очень сложной и совершенной системой репарации. Но то, что «проскакивает» через репарацию, закрепляется в виде изменений в ДНК, затем воспринимается этой системой как норма и потому не устраняется. Такие изменения и есть мутации в их общепринятом сегодня понимании.

Однако определение мутаций, если они появляются не в модельных системах, а в реальном измерении, т. е. у конкретного индивидуума и по конкретным генам, оказывается задачей весьма сложной. Даже в случае классических мутаций, т. е. таких, которые выражаются в инактивации (или резком нарушении) функции, применительно к соматическим клеткам данных весьма мало, а методы таких определений далеки от совершенства [30]. Но даже уже установленное свидетельствует о широком варьировании оценок темпов мутирования, которые часто различаются на два порядка, что вообще может зависеть от использованного метода: $4 \cdot 10^{-6}$ при селекции и 10^{-4} без селекции [31]. Для соматических клеток человека усредненная частота генных мутаций с учетом всех колебаний оценок может быть принята в норме по порядку величины, близкой к 10^{-5} на каждый ген при каждом делении клетки, или в виде равновесного состояния мутантных (по данному признаку) и немутантных клеток быстро обновляющейся клеточной популяции, коей, например, являются клетки крови [32—36].

Такие величины получены в экспериментах и являются, таким образом, реальным фактом. Но очень интересно проанализировать, что же скрыва-

ется за этим фактом. И здесь все оценки становятся иными.

Соматические мутации происходят в диплоидных клетках. А соматические диплоидные клетки при делении остаются диплоидными и уже никак не могут реализовать рецессивную мутацию без особых условий.

Это в поколениях организмов рецессивные мутации реализуется за счет гаплоидизации половых клеток и последующей реассоциации хромосом в процессе образования зиготы. Соматическая же клетка (в классическом варианте), сколько бы ни делилась, реализовать свою рецессивную мутацию не может (рис. 8). А мутации, тем не менее, регистрируются при делении соматических клеток и чаще всего они рецессивны. Такое может быть только в двух случаях.

Во-первых, подобное произойдет при гомологичной митотической рекомбинации. Она для соматических клеток описана [37], но ее частота невелика и вероятность того, что именно она переносит данную мутацию на вторую гомологичную хромосому, сохраняясь при этом же на второй нити той хромосомы, где она первоначально возникла, слишком мала для объяснения реальной частоты регистрируемых мутаций по мутантному фенотипу клетки.

Во-вторых, потенциально рецессивная мутация реализуется, если второй аллель был уже мутантным ранее (и совсем необязательно по тому же самому нуклеотиду). Это используют и экспериментально, чтобы обнаружить мутацию, т. е. заранее вносят во второй аллель повреждение, нарушающее его функцию [38]. И если оценивать уровень нарушений наследственного аппарата клеток человека, то его надо отсчитывать с уже предельного уровня мутационного груза, допускающего существование вида только ценой непрерывной очистки и соответственно платы за такую очистку. Это значит, что при реально регистрируемой частоте мутаций, даже в быстро обновляющейся популяции, в каждой клетке (в среднем) какой-то один ген инактивирован. Ведь если принять по порядку величины количество генов в человеке 10^5 , частоту конкретно регистрируемой мутации — 10^{-5} и равновероятность мутаций для любого гена, то и получается в среднем, что в каждой клетке какой-то ген мутантен. Но мутаций (т. е. изменения нуклеотидов), приводящих не к полной инактивации, а лишь к частичному ослаблению активности продукта, кодируемого геном, примерно в 100 раз больше [39].

Подобное явление объясняется тем, что для радикального нарушения функции соответствующей

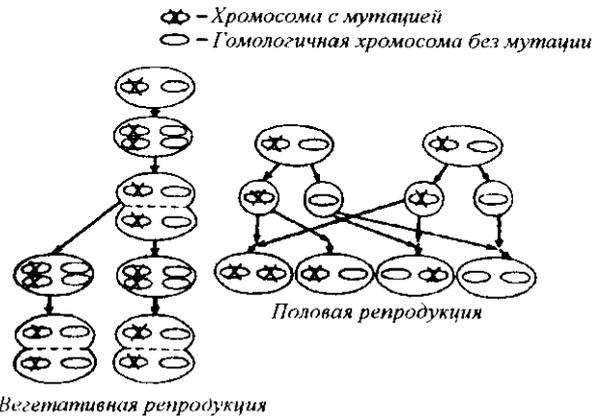


Рис. 8. Сравнение распределения генетического материала гомологичных хромосом при вегетативной и половой репродукции. Реализация рецессивной мутации в мутантный фенотип при вегетативной репродукции невозможна, так как сколько бы клетка ни делилась, попасть в одну из ее потомков две дефектные гомологичные хромосомы не могут. Такое реально только при наличии в цикле развития стадии гаплоидизации с последующим слиянием гаплоидных клеток и образованием диплоида. Но подобная возможность имеется только при половой репродукции

щие изменения должны произойти в ограниченных участках (активный центр фермента, регуляторный участок и т. д.). А к частичному нарушению приведут многие изменения, влияющие на общую структуру кодируемых геном продуктов, а далее, суммируясь, — и на всю цепочку их дальнейшего продвижения по пути ген—признак (изменение пространственной структуры матричной РНК, ее взаимодействие с факторами процессинга, с рибосомой; изменение пространственной структуры белка и т. д.). Частичное нарушение будет иметь место и при мутациях, приводящих к заменам в нефункциональных участках молекулы белка, но изменяющих при этом его пространственную структуру, взаимодействие с другими белками и т. д. И тогда оказывается, что в быстро обновляемой популяции клеток хотя бы одна функция (в среднем) нарушена радикально и еще сотня — нерадикально (но нарушена). Это в каждой клетке! Конечно, не все гены в каждой клетке в каждый момент времени функционируют. Большая их часть неактивна и для жизни клетки в данный период не требуется. Но все равно получается очень уж много нарушений. Имеется ли этому какое-то экспериментальное подтверждение?

Таковым является равновесное количество различных хромосомных нарушений в той же быстро обновляющейся популяции, в которой регистрируют генные мутации. Эти данные также дают раз-

брос, но значительно меньший по сравнению с оценками генных мутаций. Хромосомные нарушения являются неким интегрирующим показателем. Конечно, они могут быть вызваны и негенными нарушениями (химическими агентами, гормонами, тяжелыми металлами и т. д.) Но в случае физиологического диапазона воздействий, т. е. реальных воздействий на человека и оценки того, что в нем происходит, хромосомные нарушения, например, в лимфоцитах периферической крови (на которых чаще всего и проводят такие оценки) будут опосредоваться состоянием генома. При его полноценном функционировании он обеспечивает детоксикацию, репарацию, правильный митоз и т. д. А вот если нарушения имеются (даже не инактивирующие, а только ослабляющие функции), то они, эти нарушения, интегрируются в конечные состояния — хромосомные нарушения. И если сравнить частоту принятых как некое среднее генных мутаций — 10^{-5} на ген и процент клеток с хромосомными нарушениями в той же быстро обновляющейся популяции, то разница превысит три порядка (!). Хромосомные aberrации у обычных «здоровых» людей составляют несколько процентов, т. е. превосходят величину 10^{-2} [40—43]. При воздействиях же, повышающих уровень мутаций (например, слабое ионизирующее излучение в рентгенологии), количество хромосомных нарушений увеличивается в несколько раз.

Такое превышение, т. е. интегрирующее все мутации, отмечается и в репродуктивных клетках. В них тоже частота генных мутаций приближается к 10^{-5} на ген на гамету [44], а по уровню хромосомных нарушений даже превосходит таковые в соматических клетках, колеблясь (в зависимости от индивидуума) от нескольких процентов до нескольких десятков процентов, достигая величины 10^{-1} [45—48]. А распределенные по всему геному человека микросателлиты являются даже не «горячими», а просто-таки «пылающими» точками. В них частота мутаций достигает 5 % на гамету [49].

Уровень мутаций повышает не только такое «внешнее условие», как радиация (даже неионизирующая). На них влияют вообще различные стрессы [50—52]. При этом сама структура генома становится «мутагенным фактором». Так, в геноме любого организма (в том числе и человека) имеется весьма много транспозонных элементов. При стрессах они активируются. На излюбленном модельном объекте — дрозофиле было установлено, что даже мягкий и не очень продолжительный температурный шок (аналог того, что для человека можно назвать часто возникающим на пляже, во многих производствах и в быту «температурным перегре-

вом») повышал уровень транспозиции мобильного генетического элемента Dm-412 по сравнению с «нормой» в сто раз [53]. А возникшие мутации в генах нуклеинового обмена становятся мутаторами, еще более усиливая мутагенез [54].

Внутренним фактором мутагенеза являются даже системы репарации, так как спасая от гибели клетки при непрерывно идущих повреждениях генома, они далеко не всегда делают это абсолютно точно [55—57]. В некоторых случаях такая неточность достигает вообще нескольких процентов [58]. В свою очередь, очень многие гены (практически все, относящиеся к системам нуклеинового обмена, антиоксидантной защиты, энергетического метаболизма и т. д.), став мутантными, резко повышают общие темпы мутирования, поскольку превращаются фактически в гены-мутаторы. Ко всему этому надо еще добавить присутствие в геноме «горячих точек», в которых уровень мутаций резко повышен [59]. И все это крайне неоднородно — по разным органам, тканям, клеткам. При такой ситуации в каждой клетке исходя из уже надежно установленных (приведенных выше) данных должен быть свой спектр мутаций, нарушающий ее функции «по-своему». Должен — ибо мутации по своей природе в некоем общем, абстрактно усредненном понимании, случайны и по законам статистики в каждой клетке будут «свои». Если учесть мутационный груз, получаемый каждым индивидуумом в наследство, реальные темпы мутаций, инактивирующие функции, нарушающие и ослабляющие их, гетерогенности мутаций по разным клеткам за счет равновероятности мутирования и соотнести все это с количеством клеток в организме, то совершенно очевидно, что уже через несколько дней после рождения организм должен прийти в полный «разнос» структур и функций и прекратить свое существование. Ни о каком «видовом сроке», большем чем у нематоды, и речи быть не может. А 100 лет при таких событиях уже приближаются к бесконечности. А он, индивид, живет. И если повезет — доживает до своего «видового срока» Такое может быть только в одном случае: если, кроме известных, имеется дополнительно какая-то исключительно мощная и эффективная система восстановления геномов всех клеток организма, которая пока никак не учитывается. Что же она собой представляет? Настолько мощная и эффективная, что парирует «законы мироздания». И если она имеется и пусть не всегда, а хоть изредка, если повезет, но дотягивает до бесконечных 100 лет, то почему не тянет дальше? И почему все это сходится клином только на индивидууме? В поколениях что, мутаций нет, что ли? Почему так?

V. A. Kordyum

Our «Shagreen leather» is our problem. And we have to solve it

Summary

One of the main problems to be solved by modern biology is disclosing a complex of mechanisms determining absolute reliability of both the restriction of any organism (including human) lifetime, and the existence of practically immortal life (if taken as a continuous chain of unconditionally mortal generations). A planned series of four publications is aimed at the formulation of basic ideas to develop the problem conception. The essentials allowing to regard a cell as a typical (though very complex and perfect) molecular machine, and an organism — as a self-organizing system of such molecular machines, are analyzed in the first publication.

V. A. Кордюм

Наша «шагренова шкіра» — це наша проблема. Нам її і вирішувати

Резюме

Розкриття комплексу механізмів, що обумовлюють абсолютну надійність обмеженості часу індивідуального життя будь-якого організму (в тому числі і людини) при майже такій самій надійності існування практично безсмертного життя у вигляді безперервного ланцюга безумовно смертних поколінь, сьогодні входить до переліку проблем, які підлягають вирішенню сучасною біологією. У запланованій серії з чотирьох публікацій формулюються уявлення, на основі яких буде зроблено спробу побудувати концепцію цієї проблеми. В першій публікації аналізуються матеріали, що дозволяють вважати клітину типовою (хоча й дуже складною та бездоганною) молекулярною машиною, а організм — системою таких молекулярних машин, які самоорганізуються.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lugowski W., Lombardo R. G. Biogenetyka i jej Krytycy // Kosmos.—1990.—39, N 2—3.—P. 207—218.
- Ridley M. The search for LUCA // Natur. Hist.—2000.—109, N 9.—P. 82—85.
- Schopf J. W. Deep divisions in the tree of life — what does the fossil record reveal? // Biol. Bull.—1999.—196, N 3.—P. 351—355.
- Schindelbauer D. Construction of mammalian artificial chromosomes: Prospects for defining an optimal centromere // BioEssays.—1999.—21, N 1.—P. 76—83.
- Nilsen T. W. The case for an RNA enzyme // Nature (Gr. Brit.).—2000.—408, N 6814.—P. 7782—7783.
- King M. P., Attardi G. Injection of mitochondria into human cells leads to a rapid replacement of the endogenous mitochondrial DNA // Cell.—1988.—52, N 6.—P. 811—819.
- Никитин В. А., Фесенко Е. Е. Современная техника клонирования клеток и организмов млекопитающих: Тез докл. Всерос. симпозиум. «Клеточная биология на пороге XXI века» (Санкт-Петербург, 17—19 окт., 2000) // Цитология.—2001.—41, № 4.—С. 371—372.
- Hamari Zs., Juhasz A., Kevei F. Incompatibility influences the effectivity of mitochondrial transmission: Abstr. 1 Joint Meet. Sloven. Soc. Microbiol. and the Hung. Soc. Microbiol. (Keszthely, Aug. 24—26, 2000) // Acta microbiol. et immunol. hung.—2001.—48, N 2.—P. 170—171.
- Cho M. K., Magnus D., Caplan A. L., McGee D. Ethical considerations in synthesizing a minimal genome // Science.—1999.—286, N 5447.—P. 2087—2090.

- Кордюм В. А. Возникновение жизни и ее первые этапы с учетом особенностей матричного синтеза // Молекулярная биология (Киев).—1980.—Вып. 30.—С. 76—85.
- Кордюм В. А. О концепции «вирусы» и их месте в биосфере // Биополимеры и клетка.—2000.—16, № 2.—С. 87—98.
- Heinemann J. A., Sprague G. F. Bacteria conjugative plasmids mobilize DNA transfer between bacteria and yeast // Nature.—1989.—340.—P. 205—209.
- Sikorski R. S., Michaud W., Levin H. L., Boeke J. D., Hieter P. Trans-kingdom promiscuity // Nature.—1990.—345, N 6278.—P. 581—582.
- Doolittle W. F. Lateral genomics // Trends Cell Biol.—1999.—9, N 12.—P. 5—8.
- Doolittle W. F. Uprooting the tree of life // Sci. Amer.—2000.—282, N 2.—P. 72—77.
- Blau H. M., Brazelton T. R., Weimann J. M. The evolving concept of a stem cell: Entity or function? // Cell.—2001.—105, N 6.—P. 829—841.
- Брода Э. Эволюция биоэнергетических процессов.—М.: Мир, 1978.—304 с.
- Дин П. Процессы распада в клетке.—М.: Мир, 1981.—120 с.
- Cruz-Coke R. A general diagram of the human genome // J. Med. Genet.—1990.—27, N 6.—P. 388—389.
- Johnson F. B., Sinclair D. A., Guarente L. Molecular biology of aging // Cell.—1999.—96, N 2.—P. 291—302.
- Pagel M., Johnstone R. A. Variation across species in the size of the nuclear genome supports the junk-DNA explanation for the C-value paradox // Proc. Roy. Soc. London. B.—1992.—249, N 1325.—P. 119—124.
- Escrignano R., McLaren I. A., Klein B. W. C. M. Innate and acquired variation of nuclear DNA contents of marine copepods // Genome.—1992.—35, N 4.—P. 602—610.
- Thommes P., Hubscher U. Eukaryotic DNA replication enzymes and proteins acting at the fork // Eur. J. Biochem.—1990.—194, N 3.—P. 699—712.
- Eshols H. Fidelity mechanisms in DNA replication // Annu. Rev. Biochem.—1991.—60.—P. 477—511.
- Виленик М. М. Биологические основы старения и долголетия.—М: Знание. 1987.—189 с.
- Richter C., Park J.-W., Ames B. N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1988.—85, N 17.—P. 6465—6467.
- Malvy C., Lefancois M., Bertrand J. R., Markovits J. Modified alkaline elution allows the measurement of intact apurinic sites a mammalian genomic DNA // Biochimie.—2000.—82, N 8.—P. 717—721.
- Park J. W., Ames B. N. 7-Methylguanine adducts in DNA are normally present at high level and increase on aging: analysis by HPLC with electrochemical detection // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1988.—85, N 20.—P. 7467—7470.
- Jendryczko A., Drozds M. Podstawowy poziom uszkodzen DNA komorek ludzkich // Poz. Lek.—1989.—46, N 5.—P. 470—473.
- Delchanty J., White R. L., Mendelsohn M. L. Approaches to determining mutation rates in human DNA // Mutat. Res.—1986.—167, N 3.—P. 215—232.
- Giphart-Gassler M., Groenewegen A., Dulk H. den, Putte P. van de, Tasseront-de J. J. G. Studying DNA mutations in human cells with the use of an integrated HSV thymidine kinase target gene // Mutat. Res.—1989.—214, N 2.—P. 223—232.
- Morley A. Comparison of *hprt* and HLA-A mutations // Mutat. Res.—1989.—216, N 1.—P. 72.
- Tates A. D., Rossi A. M., Natarajan A. T. Detection of

- hprt*-mutants in human T-lymphocytes and mouse splenocytes // *Mutat. Res.*—1989.—216, N 2.—P. 83—84.
34. *Karrington-Brock K., Cabrera M., Collard D. D., Doerr C. L., McConnell R., Moore M. M., Sandoval H., Fuscoe J. C.* Effects of arsenic exposure on the frequency of HPRT-mutant lymphocytes in a population of copper roasters in Antofagasta, Chile. A pilot study // *Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.*—1999.—431, N 2.—P. 247—257.
 35. *Bigbee W. L., Day R. D., Grant S. G., Keohavong P., Xi L., Zhang L., Ness R. B.* Impact of maternal lifestyle factors on newborn HPRT mutant frequencies and molecular spectrum. Initial results from the prenatal exposures and preeclampsia prevention (PEPP) study // *Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.*—1999.—431, N 2.—P. 279—289.
 36. *Davis M. J., Tumer J. G., Vives-Bauza C., Rumsby P. C.* Investigation of mutant frequency at the HPRT locus and changes in microsatellite sequences in healthy young adults // *Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.*—1999.—431, N 2.—P. 317—323.
 37. *Groden J., Nakamura Y., German J.* Molecular evidence that homologous recombination occurs in proliferating human somatic cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87, N 11.—P. 4315—4319.
 38. *Rudd C. J., Daston D., Carpary W. J.* Spontaneous mutation rates in mammalian cells: Effect of differential growth rates and phenotypic lag // *J. Cell. Biochem.*—1991.—Suppl. 15D.—P. 119.
 39. Кордюм В. А. И тогда я сел писать эту книгу (не совсем обычные представления о генетике человека).—Киев, 1993.—248 с.
 40. *Grujicic D., Milosevic O., Marinkovic D., Arsenjevic S., Bankovic S., Zivanovic A., Dimitrijevic A.* Effect of gestagens on micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes // *Balkan J. Med. Genet.*—1999.—2, N 2.—P. 23—28.
 41. *Yadav J. S., Seth N.* Effect of diagnostic X-rays on somatic chromosomes of occupationally exposed workers // *Ind. J. Exp. Biol.*—2000.—38, N 1.—P. 46—50.
 42. Дружинин В. Г., Минина В. И., Мокрушина Н. В. Цитогенетические нарушения у рабочих коксохимического производства // *Медицина труда и пром. экология.*—2000.—№ 10.—С. 22—24.
 43. *Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., Катосова Л. Д., Платонова В. И.* База данных для анализа количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // *Генетика.*—2001.—37, № 4.—С. 549—557.
 44. *Wyrobek A. J., Currie M., Stilwell J. L., Balhorn R., Stanker L. H.* Detecting specific-locus mutations in human sperm // *Biol. Mammal. Germ. Cell Mutagenesis: Abstr. conf.*—New York: Cold Spring Harbor Lab. publ., 1990.—P. 109—111.
 45. *Mikamo K., Kamiguchi Y., Tateno H.* Spontaneous and *in vitro* radiation-induced chromosome aberrations in human spermatozoa: application of a new method // *Environ. and Mol. Mutagen.*—1989.—14, Suppl.—P. 129.
 46. *Martin R.* Chromosomal analysis of human spermatozoa // *Preimplantant. Genet.: Proc. 1st Int. Symp. (Chicago, Ill, Sept. 14—19, 1990).*—New York; London, 1991.—P. 91—102.
 47. *Pellestor F.* Frequency and distribution of aneuploidy in human female gametes // *Hum. Genet.*—1991.—86, N 3.—P. 281—288.
 48. *Paiva W., Jose M., Satorelli E. M.P., Tepmlado C., de Pina-Neto J. M.* The chromosomal constitution of spermatozoa from eight normal, healthy Brazilian men // *Med./Fac. Med. Ribeirao Preto. Hosp. Clin.*—1999.—32, N 2.—P. 199—202.
 49. *Jeffreys A. J., Royle N. J., Wilson V., Wong Z.* Spontaneous mutation rates to new length alleles at tandem-repetitive hypervariable loci in human DNA // *Nature.*—1988.—332, N 161.—P. 278—281.
 50. *Foutdevila A.* The unstable genome: an evolutionary approach // *Genetics.*—1987.—39, N 3—4.—P. 315—343.
 51. *Arnait C., Heizmann A., Loevenbruck C., Biemont C.* Environmental stresses and mobilization of transposable elements in inbred lines of *Drosophila melanogaster* // *Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.*—1991.—248, N 1.—P. 51—60.
 52. *Heidmann O., Heidmann T.* Retrotransposition of a mouse tagged with an indicator gene // *Cell.*—1991.—64, N 1.—P. 159—170.
 53. *Ratner V. A., Zabanov S. A., Kolesnikova O. V., Vasilyeva S. A.* Induction of the mobile genetic element Dm-412 transpositions in the *Drosophila* genome by heat shock treatment // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1992.—89, N 12.—P. 5650—5654.
 54. *Prolla T. A.* DNA mismatch repair and cancer // *Curr. Opin. Cell Biol.*—1998.—10, N 3.—P. 311—316.
 55. *Radman M.* Enzymes of evolutionary change // *Nature (Gr. Brit.)*—1999.—401, N 6756.—P. 866—869.
 56. Жестяников В. Д. Немутагенная и мутагенная пострепликативная репарация ДНК в клетках прокариот и эукариот // *Цитология.*—2000.—42, № 9.—С. 837—843.
 57. *Jonson R. E., Prakash S., Prakash L.* The human *DINB1* gene encodes the DNA polymerase ρ // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2000.—97, N 8.—P. 3838—3843.
 58. *Mezhaevaya K., Winters T. A., Neumann R. D.* Gene targeted DNA double-strand break induction by ^{125}I -labeled triplex-forming oligonucleotides is highly mutagenic following repair in human cells // *Nucl. Acids Res.*—1999.—27, N 21.—P. 4282—4290.
 59. *Lackson A. L., Loeb L. A.* The mutation rate and cancer // *Genetics.*—1998.—148, N 4.—P. 1483—1490.

УДК 577.24

Надійшла до редакції 10.04.02