

Хромосома X

В четырех кругах незнания

П. Михайлов

*Открылась бездна, звезд полна:
Звездам числа нет, бездне — дна.*
М. Ломоносов

Мысль достаточно тривиальная: чем больше мы узнаем о предмете, тем больше проблем возникает и тем шире становится круг нашего незнания.

Когда мы не знали, что такое наследственность, круг нашего незнания об этом предмете был очень узок, и самой важной проблемой казалось — правы ли анималькулисты, которые считали, что в каждом сперматозоиде содержится маленький человечек, или овисты, которые помещали этого человечка в яйцеклетку. Круг нашего незнания значительно расширился, когда мы узнали, что наследственный материал находится в хромосомах. Еще шире он стал, когда оказалось, что хромосомы разные. Выделили группу аутосом — хромосом, которые присутствуют в клетках мужчин и женщин, и пару половых хромосом. У женщин эта пара представлена двумя хромосомами X, а у мужчин одна X, а другая Y.

Буквой X в математике обозначается неизвестная величина. Что же, X — самая неизвестная хромосома? Это как на нее посмотреть. Из всех хромосом человека и других животных она — самая изученная. И поэтому круг нашего незнания о ней наиболее широк. Вернее, их несколько, этих кругов.

Круг 1: определение пола

В школьном учебнике написано, что все клетки тела женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины — одну X и одну Y. При образовании половых клеток парные хромосомы расходятся в разные клетки так, что каждая яйцеклетка получает по одной X-хромосоме. Среди сперматозоидов половина несет X-хромосому, половина — Y. В результате при оплодотворении получается половина девочек, XX, и половина мальчиков, XY.

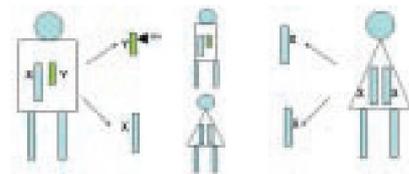
Все это в учебнике написано правильно. Жалко только, что учебники у нас читать не принято. На этой на-



1

Определение пола.

Все половые клетки самок содержат только X-хромосомы. У самцов половина половых клеток содержит X-хромосому, а половина — Y-хромосому, на которой находится ген-регулятор SRY. Именно он запускает дифференцировку XY эмбрионов по мужскому типу



шей неграмотности и процветают шарлатаны, которые предсказывают пол будущего ребенка по датам рождения родителей и дате зачатия. За деньги, естественно.

Кабы не был я такой ленивый и советливый, я бы тоже предсказывал пол за деньги. Но я поступал бы честно и в случае неверного прогноза деньги бы возвращал. И уж точно ничего бы не выискивал. Я бы просто бросал монетку: орел — мальчик, решка — девочка. И все равно был бы в барыше, поскольку в 50% случаев мой прогноз бы сбывался. Можете считать эту публикацию заявкой на патент, и, если завтра я увижу в газете объявление, что кто-то предсказывает пол и в случае неправильного прогноза деньги возвращает, буду считать это хищением интеллектуальной собственности и стану судиться.

Итак, XX — девочка, XY — мальчик. А кем будет новорожденный с хромосомами ХХУ? Мальчиком. А с одной X без Y? Девочкой. Отсюда следует, что ключевую роль в определении пола играет Y-хромосома.

Ранние стадии эмбрионального развития XX- и XY-зародышей абсолютно идентичны. У тех и других в свое время образуются зачатки и мужского, и женского репродуктивного тракта, а зачатки половых желез — гонад и вовсе одинаковы. На определенном этапе эмбриогенеза у XY-зародышей недифференцированный зачаток гонад начинает развиваться по мужскому типу. После этого мужские гонады выделяют два гормона: один стимулирует развитие

мужского полового тракта, другой — инволюцию женского. Иными словами, чтобы получить мальчика, надо кое-что сделать. Если не делать ничего — получится девочка.

Ген (или гены), которые делают это кое-что — запускают дифференцировку гонад по мужскому типу со всеми вытекающими последствиями, — находятся в Y-хромосоме. В редких случаях этот ген перемещается с Y на X, и тогда мы получаем XX особей мужского пола и соответственно XY особей женского пола.

Этот ген SRY (Sex reversal Y) сейчас выделен и расшифрован (рис. 1). Его роль в детерминации мужского пола была показана в прямом опыте. ДНК этого гена ввели в оплодотворенную XX-яйцеклетку мыши и получили XX-самца.

Итак, мы теперь имеем в руках ген мужского пола и знаем, что он работает. Мы также знаем, где, когда и как долго он работает. Где? В зачатке еще не дифференцированных по полу половых желез. Когда? Когда зачаток уже есть, но еще не дифференцирован. Как долго? У мыши день-полтора. Когда дифференцировка гонады завершается, он уже не нужен. Что он делает? Синтезирует белок, который связывается с другим геном, находящимся в девятой хромосоме человека, и активирует его к производству белка, который в свою очередь или непосредственно запускает дифференцировку гонад по мужскому типу, или опять же связывается с третьим геном, который неизвестно где находится и что дела-

2

Инактивация X-хромосомы в соматических клетках самок.

При скрещивании черного кота с рыжей кошкой образуется зародышевая клетка — зигота, которая содержит отцовский пронуклеус с «черной» X-хромосомой и материнский с «рыжей» X-хромосомой (1).

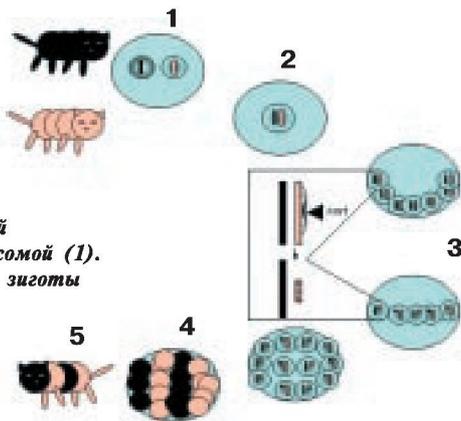
Пронуклеусы сливаются (2), и ядро зиготы начинает делиться. На стадии дифференцировки в каждой пигментной клетке

одна из двух X-хромосом начинает синтезировать молекулы РНК

под названием *XIST*, которая инактивирует эту хромосому (3). Та же хромосома будет неактивной

и в дочерних клетках (4). Клетки, в которых остается активной материнская «рыжая» X-хромосома, синтезируют желтый пигмент, а те, в которых активна отцовская «черная», — черный (4).

В результате все дочери черного кота и рыжей кошки получаются черепаховыми (5)



Круг 2: компенсация дозы

X-хромосома млекопитающих содержит 5% от общего числа генов, а Y — такую малость, что и говорить не о чем. Но тогда получается, что у всякой женщины на 5% больше генов, чем у любого сколь угодно красивого и умного мужчины. Обидно и несправедливо. Тем более что это касается не только мужчин и женщин, но также самок и самцов всего того множества видов, которые практикуют XX/XU системе определения пола. (Бывают и иные системы, но это — отдельный и необъятный круг незнания.)

Есть несколько способов преодоления этого дисбаланса, или компенсации избыточной дозы генов у самок. У самцов насекомых единственная X-хромосома работает вдвое активнее, на уровне двух X-хромосом насекомых-самок. У гермафродитов нематод, выполняющих самоочи функции, каждая из двух X-хромосом работает вполсилы по сравнению с единственной X-хромосомой самцов.

Млекопитающие выбрали третий путь. В каждой клетке организма самки работает только одна X-хромосома, а вторая молчит: она практически полностью инактивирована и очень плотно упакована.

Инактивация происходит довольно рано в ходе эмбрионального развития. На самых ранних стадиях работают обе X-хромосомы. Затем часть клеток специализируется на выполнении питательной функции. (Позднее эти клетки войдут в состав плаценты.) И в этих клетках необратимо «выходит из игры» — инактивируется одна из X-хромосом, и именно та, что была получена от отца. Остальные клетки некоторое время остаются неспециализированными и при этом пользуются услугами обеих X-хромосом. Они называются клетками внутренней массы эмбриона, и далее, в результате процесса дифференцировки, из них формируется собственно эмбри-



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ЛЮБВИ

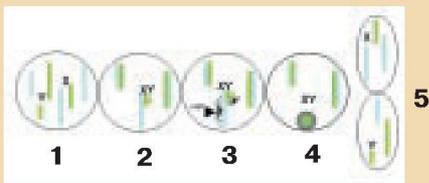
он. Этот процесс как раз и сопровождается выключением одной из X-хромосом. Однако выбор хромосомы, подлежащей инактивации, происходит случайно: в одной клетке инактивируется отцовская X-хромосома, в другой — материнская. (Так этот процесс идет у всех млекопитающих, включая человека и исключая сумчатых. У сумчатых во всех клетках инактивируется X-хромосома, полученная от отца. Не спрашивайте меня почему. Так получилось.) При этом единожды сделанный выбор не пересматривается. Если в некой клетке-предшественнице отключилась материнская X-хромосома, то во всех дочерних, внучатых и т. д. клетках она же останется выключенной.

Рассмотрим этот процесс на кошках. Ген рыжей окраски находится у них в X-хромосоме. Если мы скрестим рыжую кошку с черным котом, то все их сыновья будут рыжими (X от матери, Y от отца), а дочери — черепаховыми. В момент дифференцировки пигментных клеток у самок-эмбрионов в одних клетках инактивируется отцовская X-хромосома с черным геном, а в других материнская с рыжим геном. И те и другие производят клоны клеток, в которых сохраняется и воспроизводится неактивное состояние соответствующих X-хромосом. Поскольку дочерние клетки обычно располагаются рядом, то мы и видим на шкурке у черепаховых кошек рыжие и черные пятна. В первых инактивирована X-хромосома с черным геном, во вторых — с рыжим (рис. 2).

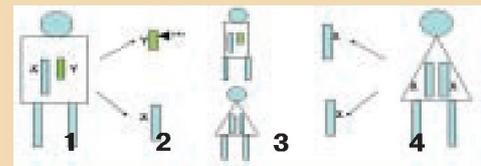
Я уже сказал, что инактивированное состояние сохраняется стабильно в ряду клеточных поколений во всех клетках тела. Половые клетки — исключение из этого правила. В их предшественниках инактивация происходит, но при образовании самих половых клеток молчавшая несколько клеточных поколений X-хромосома реактивируется. Это у самок. У самцов, наоборот, инактивируется единственная X-хромосома. Но об этом мы поговорим подробнее в третьем круге, а пока вернемся к нашим самкам.

ет. Но в итоге мы имеем вместо простой и ясной картинки из школьного учебника что-то вроде дома, который построил Джек.

Из этого, однако, не следует, что традиционная наука зашла в тупик и требуются нетрадиционные подходы и идеи. Наука делает свое дело — расширяет круг незнания. А нетрадиционных идей не требуется. У нас в институте хранятся мешки писем с нетрадиционными методами регуляции пола: например, предлагают ставить кровать по компасу, и если делать ребенка, лежа головой к северу, то будет мальчик, а если ногами к востоку, то девочка. Но самое сильное впечатление на меня произвела присланная в институт рукопись книги «Супружество и пол потомства» объемом в 500 машинописных страниц. Начинаясь книга эпически: «Процесс оплодотворения у человека заинтересовал меня в 1916 году. Я изучала его методом самонаблюдений и опроса знакомых женщин, и к 1956 году этот процесс для меня стал окончательно ясен». Далее подробно и в деталях излагаются самонаблюдения и рассказы знакомых женщин, а потом следует теоретический вывод: если мужчина закругляется (терминология автора рукописи) раньше женщины, то девочка, если одновременно или после — мальчик. Одна старенькая профессорша, прочитав эту книгу, сказала печально: «Глупости, если бы так было, так мальчики бы вовсе не рождались». И я скажу, глупости. Не надо изобретать новых теорий определения пола потомства. Со старыми бы разобраться.



3
Инактивация X-хромосомы в половых клетках самцов.
 В клетке перед мейотическим делением (1) зеленым показаны хромосомы, полученные мужчиной от отца, а серым — полученные от матери. Происходит спаривание гомологичных аутосом и общих участков X- и Y-хромосомы (2); XIST, а затем белки маскируют неспаривные участки (3); XY-пара превращается в половой пузырьрек на периферии клетки (4); клетка делится, и в каждой дочерней клетке оказывается или X- или Y-хромосома (5)



4
Эволюция половых хромосом.
 Наши предки имели недифференцированные половые хромосомы (1). Затем на одной из них возник ген-регулятор мужского пола — SRY (2). Для того, чтобы предотвратить перенос этого гена с Y-хромосомы на X, возник запрет на спаривание между большими частями этих хромосом (3). Часть Y-хромосомы, исключенная из спаривания, постепенно деградировала (4).

До сих пор мы находились в пределе круга знаний школьного учебника. А сейчас вступаем на круги неведения.

Оказывается, клетки умеют считать свои X-хромосомы. Посчитав, они поступают по правилу: только одна X-хромосома должна быть активна в диплоидной клетке (имеющей нормальный двойной набор аутосом). Все, что сверх этого, — должно быть инактивировано. То есть если клетка диплоидная, но имеет четыре X-хромосомы, то три из них молчат. Если же клетка тетраплоидная (четверной набор аутосом) и те же четыре X-хромосомы, то две молчат, две работают. Как клетки производят эту калькуляцию — никто не знает, хотя это очень любопытно. Ни одна из аутосом на такое не способна. Может быть, клетка учитывает объем ядра, который пропорционален плоидности?

Следующий вопрос: что-то (так и хочется сказать: кто-то) заставляет одну из X-хромосом инактивироваться или она это делает сама и добровольно? Пока неясно. Мы можем подозревать, что сигнал приходит извне от загадочного счетного устройства. Далее опять пробел в наших знаниях, заполненный самыми правдоподобными фантазиями, которые ограничены (наконеч-то!) некоторыми фактами. На X-хромосоме существует ген, который активно работает на инактивированной X-хромосоме. Продуктами данного гена являются очень большие молекулы специфической РНК, названной XIST — X-inactive specific transcript. Эти молекулы не используются в качестве матриц для синтеза белков, а работают сами по себе. Они, несомненно, принимают участие в установлении неактивного состояния, так как X-хромосома, у которой отсутствует район гена XIST, никогда не инактивируется. Если же ген XIST искусственно перенести на аутосому, то она инактивируется. Ген XIST был выделен и проанализирован. Его активные участки оказались очень сходными у человека, мыши и других млекопитающих.

XIST действует только на ту хромосому, которая его произвела, а не

инактивирует все подряд. Создается впечатление, что молекулы XIST действуют строго локально, как бы расползаясь вдоль по хромосоме от места синтеза. Молекулы XIST окутывают X-хромосому, словно кокон и очень хочется написать — тем самым выключают ее из активной работы. Но увы. Строгих доказательств тому нет, а даже наоборот. Существуют данные, что удаление района гена XIST из уже инактивированной X-хромосомы не приводит к восстановлению ее активного состояния. А как же тогда происходит поддержание неактивного состояния X-хромосомы в ряду клеточных поколений, при чем тут XIST? Видимо, в момент установления инактивированного статуса, активный ген XIST жизненно необходим, а потом в нормальных инактивированных X-хромосомах XIST синтезируется постоянно. Зачем? Кто его знает. Наверное, на всякий случай.

Я все время говорил, что одна из X-хромосом у самок инактивируется. Но до сих пор умалчивал о том, что инактивация никогда не бывает полной. Ряд генов неактивной X-хромосомы ускользает от инактивации. Понятно, почему (но непонятно как) избегает инактивации район спаривания с Y-хромосомой. Дело в том, что в данном районе находятся гены, присутствующие и на X- и на Y-хромосомах: то есть и у XY-самцов таких генов по паре, и у XX-самок их столько же — этим генам не нужна компенсация дозы. Но откуда механизм X-инактивации знает, что их трогать не надо, — остается загадкой.

И уж, казалось бы, совсем незачем инактивировать единственную X-хромосому у самцов. Тем не менее это регулярно происходит. Но тут начинается уже третий круг неведения.

Круг 3: X-хромосома у самцов

Инактивация единственной X-хромосомы у самцов происходит в предшественниках сперматозоидов. Они, клетки-предшественники, как и все

клетки тела самцов, содержат двойной (диплоидный) набор аутосом и пару половых хромосом X и Y. В сперматозоидах же (как и в яйцеклетках) количество хромосом должно быть вдвое меньше — каждая хромосома в одном экземпляре. Тогда после оплодотворения двойной набор восстановится, и все начнется сначала. Как верно говорил В.И. Ленин, обращаясь не то к меньшевикам, не то к ликвидаторам, а может, и к отзовистам: «Прежде чем объединиться, необходимо размежеваться».

Процесс клеточного деления, при котором происходит редукция числа хромосом в половых клетках, называется мейозом. И в ходе этого процесса хромосомам, прежде чем размежеваться, приходится объединиться. На начальных стадиях мейоза каждая хромосома находит свою пару (не спрашивайте меня, как она это делает — это отдельная и преобширнейшая область неведения) и сливается с ней по всей длине. При этом хромосомы могут обмениваться участками. Когда спариваются две X-хромосомы в мейозе у самок, проблем не возникает. Хотя нет, проблема возникает, но заблаговременно устраняется. Проблема в том, что до вступления в мейоз одна из X-хромосом находится в инактивированном и, следовательно, в плотно упакованном состоянии. Ее ДНК закрыта не только для транскрипции (синтеза РНК), но и для узнавания своей активной парой. Поэтому, а вернее, для этого она реактивируется непосредственно перед вступлением в мейоз (Понятно для чего, но непонятно как.)

У самцов в мейозе проблема прямо противоположного свойства (рис. 3). X-хромосома одна и Y — одна, и они должны объединиться, чтобы потом размежеваться. А у них всего-то и общего друг с другом, что небольшой район спаривания. По сходству этих районов они друг друга и опознают, и в этом районе (простите за тавтологию) спариваются и обмениваются участками.

А что же те части, которые различ-

ны у X- и Y-хромосом? Они остаются неспаренными. И, надо вам сказать, в половых клетках на этой стадии действует суровый закон – клетки, содержащие неспаренные хромосомы, на следующую стадию не пропускаются и подлежат уничтожению. Как тогда быть с неспаренными частями X- и Y-хромосом? Правильно, надо их упаковать так, чтобы не нашли клеточные контролеры, то есть — инактивировать. Благо механизм такой инактивации уже есть и успешно используется в клетках тела самок — XIST. Так оно и происходит, и XIST действительно принимает в этом участие. В мужском мейозе молекулы XIST плотно окутывают X- и Y-хромосомы и делают их недоступными для контролеров неспаренности. Но можно ли сказать, что самцы используют механизм, открытый самками? Нет, нельзя.

Теперь мы должны войти в четвертый круг и поговорить о том, как много мы не знаем об эволюции половых хромосом.

Круг 4: Эволюция половых хромосом

Когда-то давным-давно во времена динозавров у наших очень далеких предков X- и Y-хромосомы были одинаковыми. Отличия заключались в том, что Y несла ген мужского пола, а X — нет. Они до сих пор остались почти одинаковыми у однопроходных млекопитающих — ехидны и утконоса. У сумчатых и плацентарных млекопитающих X- и Y-хромосомы далеко и безнадежно разошлись.

Как и почему это произошло, мы не знаем и не узнаем уже никогда. Можем только строить гипотезы. Вот этим-то мы с вами сейчас и займемся. Итак, на Y-хромосоме находились гены детерминации мужского пола. Для того чтобы соблюдалось стабильное соотношение полов 1:1 (почему нужно именно 1:1 — это отдельная история), они должны были находиться там постоянно, а не скакать с Y на X и обратно. Наиболее простой способ предотвратить эти переходы — не давать спариваться в мейозе той части прото-Y-хромосомы, где были гены мужского пола, с той частью прото-X-хромосомы, где таких генов не было (рис. 4). Если они не спариваются, то не могут обмениваться участками. Но неспаренные участки следовало спрятать от контролеров спаренности. Здесь-то и мог возникнуть и зафиксироваться механизм временной упаковки половых хромосом. Уже потом, гораздо позже, этот

механизм пригодился для постоянной инактивации избыточной дозы X-хромосомных генов у самок.

Но как только прекратился обмен генами между X- и Y-хромосомами, Y-хромосома начала катастрофически деградировать, теряя активные гены и становиться все более отличной от X. Почему прекращение обмена вызвало деградацию? Дело в том, что спаривание парных хромосом выполняет очень важную функцию сверки генного состава. Вновь возникающие дефекты при этом быстро и эффективно устраняются (как это происходит — еще один, и очень широкий, круг незнания). Прекращение спаривания делает очистку от дефектов невозможной. Дефекты накапливаются, гены разрушаются, и хромосома деградирует. Это процесс был воспроизведен в прямом эксперименте. В одну из аутосом дрозодилы ввели генетический фактор, который блокировал ее спаривание в мейозе. За считанные поколения эта хромосома деградировала. Можно предположить, что Y-хромосома после частичного развода с X прошла именно этот путь. Гены, необходимые для детерминации мужского пола, поддерживались в рабочем состоянии естественным отбором, все прочие гены накапливали дефекты и постепенно деградировали. С X-хромосомами этого не произошло. Встречаясь при очередной смене поколений в клетках женщины, они спаривались друг с другом, сверяли свой генный состав и тем самым поддерживали все гены в рабочем состоянии.

Но X-хромосоме тоже пришлось платить за развод с Y-хромосомой. Утрата активных генов на Y и возникновение дисбаланса между дозой генов у самцов и самок привели к необходимости компенсации избыточной дозы генов X-хромосомы у самок. Для решения этой проблемы, по-видимому, и был использован ранее открытый самцами механизм.

Это в свою очередь наложило жесткий запрет на любые переходы генов с аутосом на половые хромосомы и обратно. Действительно, многие —

если не все — аутосомные гены призывали работать в паре, поэтому отключение одного из членов пары в X-хромосоме имело бы роковые последствия для носителей такой генной комбинации. К неблагоприятным последствиям может привести и перенос генов с X-хромосомы на аутосому: такие гены не будут инактивироваться и вместо предусмотренной одной копии генов в клетках самок будут работать обе копии.

В результате генный состав X-хромосом у плацентарных млекопитающих законсервировался. Все они имеют практически одинаковые по набору генов X-хромосомы, в то время как их аутосомы претерпели значительные изменения в ходе эволюции.

Эволюция половых хромосом, таким образом, была сопряжена с паллиативными решениями возникающих проблем и противоречий. Эти решения создавали новые проблемы, которые тоже решались паллиативно, и так до бесконечности. Нашему творческому уму такой процесс кажется абсолютно бессмысленным и нецелесообразным. Результаты, достигнутые в ходе этого процесса (механизмы определения пола, дозовой компенсации, характер поведения хромосом в мужском и женском мейозе), также представляются неоправданно усложненными и нецелесообразными. Если взяться с умом и четко сформулировать цель, все это можно было бы организовать гораздо проще, надежней и экономичней. Но в том-то все и дело, что эволюция ни в коем случае не есть целенаправленный процесс. Эволюции в самом существе своем — это постоянный поиск мелких решений сиюминутных задач. Чаще всего решения находят не самые лучшие из возможных. Более того, они порождают новые проблемы, которые требуют решений. И эти решения опять же оказываются паллиативами — и так до бесконечности.

А нам остается восхитительная задача: распутывать эти нескончаемые клубки проблем, все более и более расширяя круги нашего незнания.



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ЛЮБВИ

