

Известно, что у человека гигантское разнообразие белков достигается не путем увеличения числа белок-кодирующих генов, а за счет альтернативного сплайсинга — комбинирования разных участков одного и того же гена. Большая интернациональная группа ученых сравнила разнообразие и частоту сплайсинговых вариантов у представителей разных эволюционных линий позвоночных. Они обнаружили, что у всех приматов, а не только у человека, частота сплайсинга примерно в полтора-два раза выше, чем у мыши и других четвероногих. Какую бы ткань мы ни взяли, разнообразие альтернативных вариантов сплайсинга у приматов будет выше, чем у мыши, а у мыши будет выше, чем у лягушки. То есть особенности картины сплайсинга определяются не типом ткани, а биологическим видом. Накопление вариантов сплайсинга идет быстрее, чем изменение белок-кодирующих генов, во всех видах тканей, хотя соотношение скоростей того и другого процесса неоднородно для разных типов тканей. Эти закономерности существенно продвигают исследования новой темы: формообразование и эволюция путем альтернативного сплайсинга.

### [ковка художественная](#)

Альтернативный сплайсинг — устрашающий термин, обозначающий довольно простое и важное биологическое явление. Его суть состоит в том, что считанная с ДНК последовательность РНК в ходе последующей обработки — созревания — может быть по-разному реорганизована. Сырая, незрелая РНК, или РНК-транскрипт, состоит из экзонов и интронов — смысловых и бессмысленных частей. В ходе созревания РНК интроны вырезаются, а экзоны — смысловые части — сшиваются, и получается зрелая матричная РНК определенного белка. Этот процесс называется сплайсингом. Однако есть тут одна хитрость. Сшиваться могут не все экзоны, и в разных условиях разные экзоны отбрасываются вместе с интронами. В результате этой сшивки получаются разные варианты, или изоформы, того или иного белка, а весь процесс носит название альтернативного сплайсинга. Таким образом, из одного гена может быть в конечном итоге получено несколько разных белков.

Альтернативный сплайсинг, открытый в конце 70-х годов прошлого века у аденовирусов, как выяснилось, играет огромную роль в адаптациях всех живых существ. Он предоставляет клетке превосходную возможность разнообразить

репертуар своих полезных белков, не меняя при этом самого гена. И все живые организмы всюду пользуются этим адаптационным механизмом для придания белкам необходимых функциональных и регуляторных свойств. Недавно, например, выяснилось, что у человека 94% генов подвергаются альтернативному сплайсингу (см.: Почти все человеческие гены кодируют более одного белка, «Элементы», 08.11.2008). Так, альтернативный сплайсинг гена человека CD44 может породить более тысячи разных вариантов белка. У нематоды *Caenorhabditis elegans* генов примерно столько же, сколько и у человека, но альтернативный сплайсинг проходят только 12% из них. Очевидно, что, поскольку геномы человека и нематоды относительно близки, различие между двумя столь несходными видами достигается именно за счет альтернативного сплайсинга.

Колоссальный объем альтернативного сплайсинга стал понятен только в последние несколько лет. Считалось, что разнообразие белков определяется разнообразием генов. Однако потом выяснилось, что у человека, например, генов существенно меньше, чем предполагали на основе оценки протеомного массива: не 100 тысяч, а всего 25–30 тысяч. Значит, разнообразие белков в организме определяется не только генами, но и чем-то еще. И это «что-то» включает и использование разных белковых изоформ. Манипулируя изоформами белков, организм может получить адаптивные свойства. И вот к альтернативному сплайсингу начинают приглядываться эволюционисты. Какова роль альтернативного сплайсинга в эволюции живого? Пока решение этой проблемы практически не начато. За нее взялись ученые из Университета Торонто, Лиссабонского университета и Кембриджского университета под руководством Бена Бленкоу (Ben Blencowe). Они исследовали сходство и различие сплайсинга у разных животных: лягушки, ящерицы, курицы, утконоса, опоссума, мыши и нескольких видов приматов (макаки, орангутана, шимпанзе и человека).

В основе исследования лежало эмпирическое знание, что специфичность тканей и строения клеток в тканях обеспечивается вариациями сплайсинга одних и тех же генов. Это означает, что эволюция сплайсинга может нацеливаться на совершенствование тканевых функций, а может исходить из потребностей и истории конкретного вида. В первом случае у разных животных в одной и той же ткани, например в клетках печени, будут реализованы сходные варианты сплайсинга. Эти варианты будут различаться со сплайсингом в другой ткани, например в мышечной, но в то же время мышечные ткани человека и мыши окажутся схожими. Во втором случае сплайсинг в печени и мышцах у человека обнаружит больше общего, чем сплайсинг в одной и той же ткани у человека и мыши (рис. 1).

## **В эволюции приматов важную роль играл альтернативный сплайсинг**

Автор: Administrator  
16.01.2013 15:21 -

---

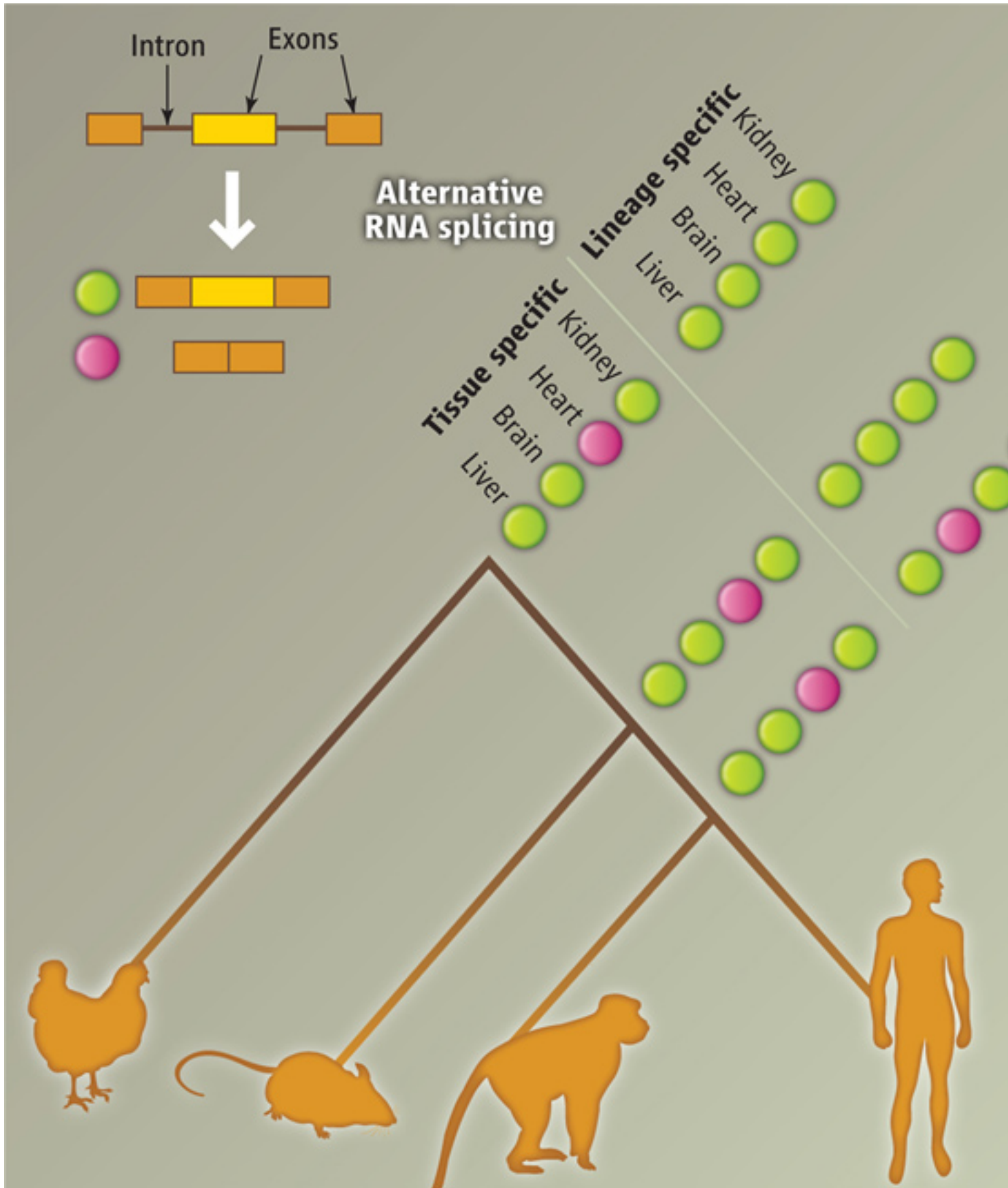


Рис. 1.

Схема, отражающая исследование может присутствовать

Ученые определили РНК-транскрипты из разных тканей (коры мозга, мозжечка, переднего мозга, сердца, мышц, печени, почек и семенников) девяти видов животных и человека. Также определили все возможные варианты сплайсинга в родственных (ортологичных) генах у всех 10 видов. На основе этой информации выявили долю общих экзонов, которые участвуют в альтернативном сплайсинге в разных тканях у разных видов. Оказалось, что у человека и обезьян частота сплайсинга примерно в два раза больше, чем у всех других животных, какую бы ткань мы ни взяли. Самую сложную сплайсинговую комбинаторику продемонстрировали гены белков цитоскелета.

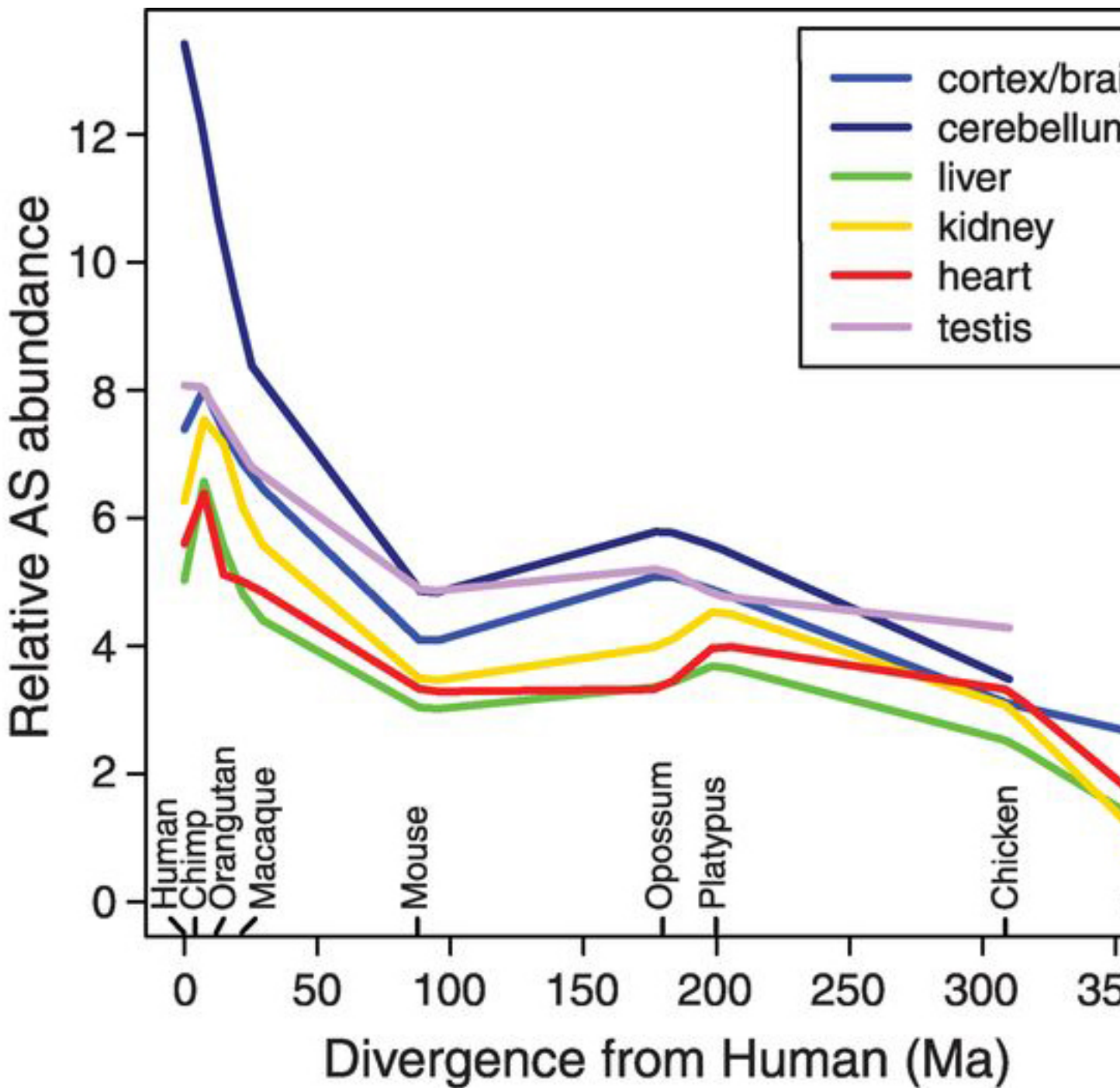


Рис. 2.

Частота случаев альтернативного сплайсинга во времени хранения

Авторы исследования заключают также, что разнообразие альтернатив накапливается

по ходу эволюционного развития. Действительно, как хорошо видно из рисунка 2, у млекопитающих по мере углубления в эволюционную историю число сходных с человеком сплайсинговых вариантов снижается. Чем ближе к человеку и другим приматам — а это последняя отделившаяся филогенетическая линия в этом ряду, — тем меньше различий в вариантах сплайсинга. Значит, частота и разнообразие альтернативного сплайсинга эволюционируют по ходу изменения и адаптации представителей филогенетической линии, а не специализации той или иной ткани. Иными словами, разнообразие сплайсинговых вариантов зависит в первую очередь от вида животного, но не от типа ткани. Напротив, общее разнообразие всех экспрессируемых генов определяется типом ткани, а не видом животного.

Получены и приблизительные оценки скорости накопления сплайсингового разнообразия и разнообразия самих генов: сплайсинг дает в полтора-два раза большую скорость накопления новых вариантов, чем прямые мутации. Любопытно, что скорость накопления вариантов сплайсинга в разных тканях неодинакова и отличается от скорости мутирования тканеспецифичных генов. Например, быстрее всего появляются мутации в генах семенников, а вот накопление разнообразия сплайсинговых вариантов в семенниках идет со средней скоростью, примерно такой же, как и в сердце, печени и почках (рис. 3). Этот результат показывает, что полезные мутации в генах появляются и закрепляются реже, чем появляются и закрепляются варианты альтернативного сплайсинга.

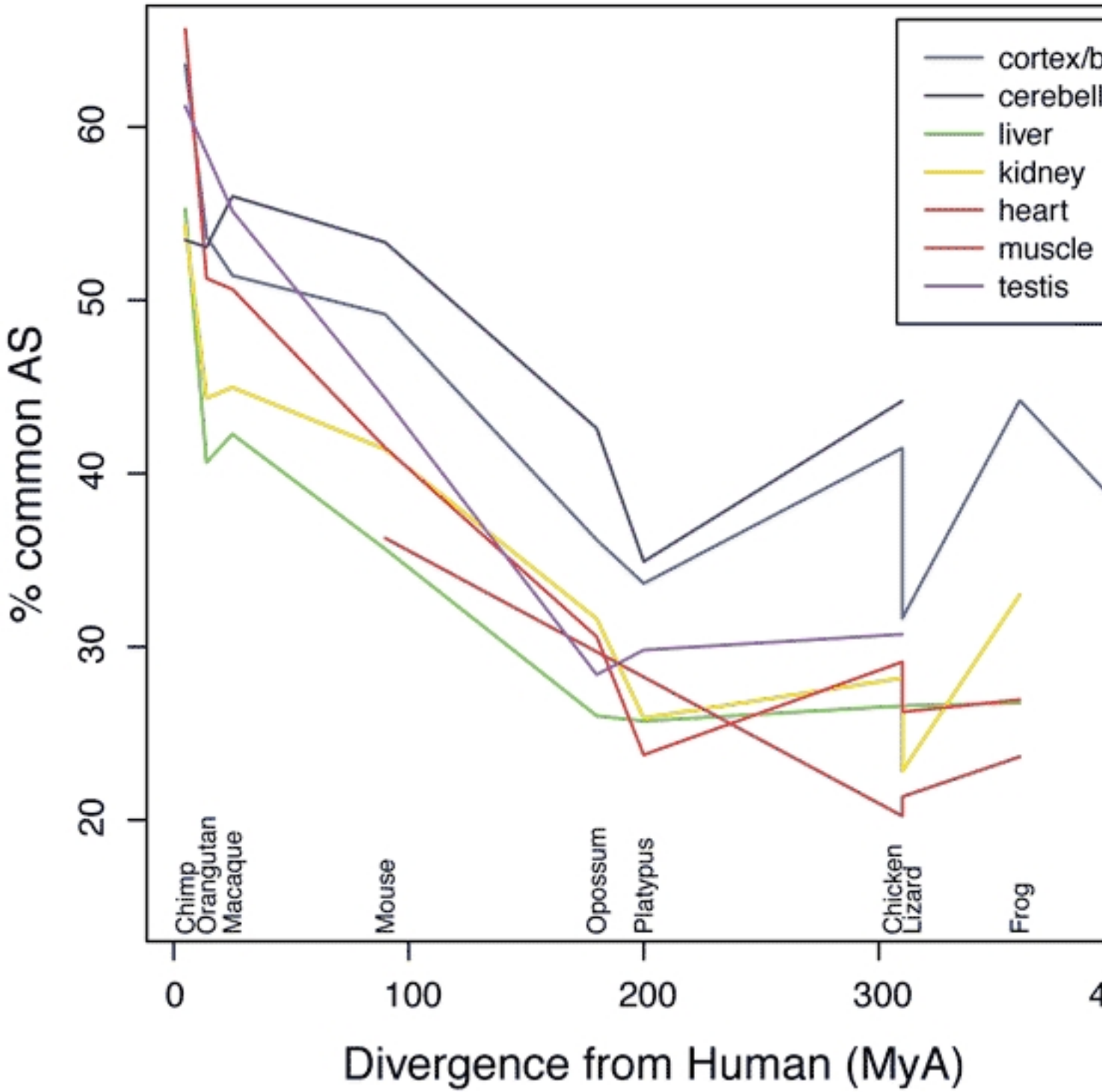


Рис. 3.

Процент одинаковых ~~вариантов~~ альтернативного сплайсинга у человека и у других животных



При этом картина эволюции сплайсинга несколько видоизменяется, если анализировать более ограниченный набор животных: лягушку, курицу, мышь и человека. То есть нужно отбросить родственников человеку обезьян, чтобы не путали сравнение отдаленных линий; отбросить ящериц, близких по времени дивергенции к птицам. У этого урезанного набора животных нашелся 41 общий экзон (рис. 4). И именно эти общие для всех консервативные экзоны снова проанализировали.

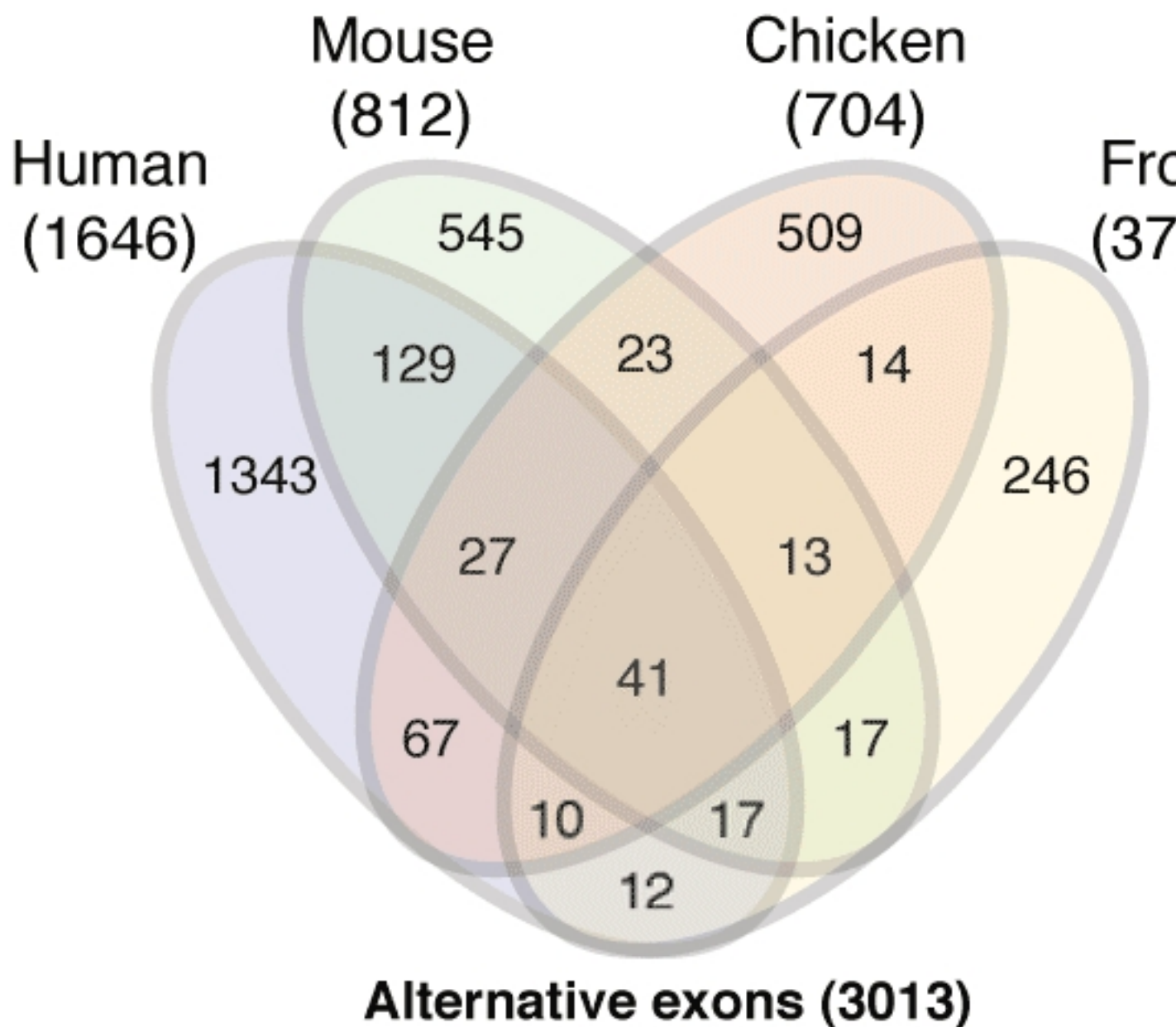


Рис. 4.

Общие экзоны, которые существуют в альтернативном сплайсинге, у человека

Эти консервативные экзоны неожиданно продемонстрировали у всех видов специфическую для каждой ткани картину сплайсинга. Она, оказывается, определяется не биологическим видом, как в целом для всех альтернативных

## **В эволюции приматов важную роль играл альтернативный сплайсинг**

Автор: Administrator  
16.01.2013 15:21 -

---

вариантов, а типом тканей. Очевидно, что удачные эволюционные находки, регулирующие функции тканей, кочуют из одной эволюционной линии в другую и мало меняются. Самую консервативную картину сплайсинга у разных видов продемонстрировали гены, связанные с синаптическими передачами, проведением нервных импульсов, развитием нервной ткани.

Таким образом, мы видим, что в некоторых тканях адаптации происходят больше с помощью мутирования белок-кодирующих генов, в других они связаны с альтернативным сплайсингом. С чем связан выбор того или иного пути — пока неизвестно.