

Введение

Существует ли что-нибудь за пределами генетики? Эпигенетика!

Несколько слов о терминологии

В последние годы становится популярным новое направление науки: везде, особенно в СМИ, все чаще обращаются к эпигенетике. Подождите, эпиге... что?

Часто у обычного человека создается впечатление, что ученые становятся все более безумными — еще более безумными, чем казались до этого, или, что еще хуже, что они все время специально придумывают дурацкие термины, чтобы никто их не понимал. Только все начнут привыкать к некоторым научным терминам, которые они обычно используют, как то ли из рукавов, то ли из карманов их рабочих халатов появляются новые. При этом слова, которые наконец-то стали казаться хоть немного знакомыми, смешиваются с другими, высокопарными, добавляются приставки (*эпи-* здесь, *макро-* там) или изменяются суффиксы, а там, где мы все, не без усилий, уже привыкли использовать *-омика*, вставляется *-этика*.

«Гены», «спирали ДНК», «хромосомы», «эволюция», «мутации»... Прошло немало лет, прежде чем все эти слова «прижились». Сначала они звучали странно, но постепенно мы их выучили, в немалой степени благодаря прессе и особенно телевидению, которое из раза в раз повторяло их в самых важных новостях, прямо перед рекламой.

И вот теперь, когда эти термины начали казаться знакомыми и любой человек может довольно точно использовать некоторые из них, например «генетический», а такие выражения, как «сделай ему тест ДНК» и «у него точно какая-то мутация», вполне понятны большинству, исследователи, ученые и медики принимают придумывать другие слова, еще более сложные, с одной-единственной целью: усложнить нам жизнь! Что у них там вообще происходит? Они что, хотят, чтобы мы совсем ничего не понимали?

Давайте ненадолго остановимся и зададим несколько важных вопросов. Является ли это изменение терминологии капризом ученых? Не довольно ли уже исследований? Почему терминология для них так важна? И если уж терминология столь значима и, похоже, с ее помощью они хотят разъяснить нам, как именно их области исследований (и их достижения) меняются, растут, развиваются и принимают форму, тогда... Какой же неуловимый оттенок отличает уже знакомую нам «генетику» от новаторской «эпигенетики»? Почему мы должны научиться их различать и, самое главное, как может эта новая (по крайней мере, относительно новая) наука повлиять на нашу жизнь?

Чтобы точно ответить на все эти вопросы, то есть чтобы на самом деле понять, как важны достижения эпиге-

нетики, какую пользу могут принести нам открытия в этой области, как это скажется на нашем здоровье и нашей повседневной жизни, мы должны рассмотреть различные аспекты проблемы, или, как бы сказал Джек-потрошитель, расчленить ее на части.

Генетика, эпигенетика и этика

Несмотря на непросвещенность большинства обывателей, научное сообщество продолжает делать великие открытия. Особенно это заметно на примере дисциплин, которые заслужили наибольшее внимание и интерес. Однако в последнее время средства массовой информации все чаще обращаются к новейшим научным достижениям и их влиянию на качество нашей жизни. Сегодня уже нет ничего необычного в новостях и репортажах, популяризирующих науку, которые размещают в газетах и журналах общей направленности. По телевидению показывают документальные фильмы и различные шоу, где обсуждаются в том числе и научные темы и разгораются интересные дискуссии. Стоит отметить, что, к сожалению, в подобных программах многие участники высказывают свое мнение без должной точности и недвусмысленно стремятся «выдать» сенсацию, смешивая чисто этические и моральные вопросы с научными, которые то и дело бывают представлены в искаженном виде. Это случается довольно часто, когда дебаты ка-

Клон — результат клонирования живого организма, являющийся его генетической копией.

саются генетики, и прежде всего такого злободневного и щекотливого вопроса, как клонирование.

Хотя, к счастью, это не всегда так. Безусловно, мы — ученые, исследователи и научные работники — осведомлены о влиянии, которое информация о генетике и ее достижениях оказывает на общественное мнение, и о полемике, постоянно возникающей вокруг этой темы в СМИ, которые в большинстве случаев без каких-либо на то оснований делают очень смелые предсказания о будущем, ожидающем нас, если определенные технологии будут все-таки разрешены и пущены в ход. Дискуссия о клонировании — одна из любимейших у научных журналистов. Это тема, к которой (почему бы и нет?) возвращаются снова и снова, когда нужно заполнить несколько минут теле- или радиоэфира, посвященного науке. Все дело в том, что спорить об этических, моральных и политических аспектах клонирования можно бесконечно, и такой полемикой легко привлечь внимание жадной до горячих новостей публики.

Однако клонирование не просто пример сложностей, которые встречаются на пути современной науки и новейших технологий. Хотя к этой теме относятся с большим предубеждением и настороженностью, постепенно становится ясно, насколько она важна. Ведь исследования и совершенствование используемых технологий в области клонирования помогают лучше понять не-

Клонирование — создание генетически идентичных клеток, возникших неполовым путем от общего предка.

которые аспекты, связанные с феноменами развития млекопитающих, что, в свою очередь, может оказать значительное влияние на медицину и здоровье людей.

В этой книге мы постараемся подробно ответить на задаваемые многими вопросы об опасности клонирования, технологических ограничениях и об адекватности таких разработок вообще. И прежде чем углубиться в теорию, мы должны развеять сомнения, большинство которых, как оказалось, связаны с чисто эпигенетическими аспектами.

Вот это да, мы опять вернулись к эпигенетике!

Эпигенетика и рак

Можно подумать, что эпигенетика — это причудливая вариация, еще одна ветвь или новая специальность внутри необъятного мира генетики. Однако все совсем не так: эпигенетика — не новая, появившаяся совсем недавно дисциплина — она была описана не пятнадцать

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) — макромолекула, состоящая из повторяющихся блоков-нуклеотидов, образующих генетический код.

Метилирование ДНК — добавление метильной группы к цитозину, который содержится в ДНК. Происходит с помощью так называемой ДНК-метилтрансферазы.

и не двадцать лет назад. Но именно в последнее пятилетие начались исследования, посвященные зависимости онкологических заболеваний от эпигенетики, а следовательно, именно сейчас она приобрела значимость в глазах общественности и средств массовой информации. Безусловно, открытие связи онкологических заболеваний с феноменами эпигенетики — наглядный пример влияния, которое эпигенетика может оказывать на нашу жизнь. Давайте немного углубимся в этот вопрос.

Генетический компонент рака известен уже много лет и является одним из ключевых аспектов для разработки методов диагностики и лечения этого заболевания. Кроме того, в последнее время мы продвинулись в наших исследованиях настолько, что смогли установить связь между раком и эпигенетическими изменениями. В частности, стало возможно наглядно продемонстрировать, что рак напрямую связан с процессами, вызывающими химические модификации в ДНК, среди которых выделяется метилирование.

Метильная группа — химическая группа, состоящая из одного атома углерода и трех атомов водорода (-CH₃). Эта группа связана с эпигенетикой тем, что может присоединиться к ДНК или даже к некоторым гистонам, действуя как метка, которая влияет на функции генов.

Гистон — ядерный белок, состоящий из аминокислот с положительным зарядом. За счет этого он связывает ДНК для ее упаковки и образования нуклеосом.

Нуклеосома — базовая структурная единица хроматина, образованная совместной упаковкой нити ДНК с гистоновыми белками.

Внимание, дорогие читатели! Вы столкнулись с термином «метилирование», который мы будем часто использовать в этой книге, так что, возможно, сейчас — лучший момент для его краткого объяснения, хотя более подробное описание этого процесса будет приведено в дальнейшем. А сейчас краткое определение: метилирование — наиболее частотная эпигенетическая модификация. В свою очередь, эпигенетическая модификация — любая модификация ДНК, изменяющая структуру гена, без нарушения его основной последовательности.

Как модификация, метилирование представляет собой химический процесс (присоединение метильной группы к молекуле), способный «выключить» экспрессию хорошего гена, что в некоторых случаях может спровоцировать изменения опухолевого типа.

Стоит отметить, что само по себе метилирование не хорошо и не плохо, так как речь идет всего-навсего о физиологическом процессе. За последние годы было опубликовано довольно много статей об эпигенетике и раке, что говорит о большом количестве исследований в этой области: количество публикаций, посвященных раку и эпигенетическим модификациям, увеличилось в двадцать раз! А в реальности открытие связи между онко-

Экспрессия генов — процесс, в ходе которого ген копируется в молекулу РНК. Как правило, экспрессия гена включает в себя синтез белка, закодированного этим геном, но это не всегда так. Экспрессия гена может варьироваться в различных тканях или в различные моменты развития.

логией и метилированием ДНК уже сейчас позволило разработать новые методы диагностики и лечения, что снова подтверждает наше изначальное утверждение об исключительной важности эпигенетики для улучшения качества жизни и особенно для борьбы с таким разрушающим злом, как онкологические заболевания.

Медицинская мультидисциплина

Можно не без основания утверждать, что эпигенетика применима не только в таких областях, как медицина, биология и биотехнология. Она также участвует в развитии генной терапии и трансплантации у животных и растений, которые важны для лесной биотехнологии и скотоводства. В частности, ученые пришли к выводу, что такие феномены, как вирусная латенция (то есть неэкспрессированный вирусный геном) болезни, вызванные прионами (например, известный случай коровьего бешенства в Великобритании), и другие заболевания, напрямую связаны с эпигенетикой.

Такая широкая применимость эпигенетики обусловила быстрый рост исследовательской деятельности в области этой новой дисциплины. Однако, несмотря

Прион — новый инфекционный агент, который содержит не нуклеиновую кислоту, а аномальную структуру белка. Он был открыт Стенли Прузинером, который был удостоен Нобелевской премии по медицине в 1997 году. Сейчас обсуждается вопрос участия прионов в развитии различных заболеваний.

на ее вклад в молекулярную биологию, биомедицину и биотехнологию, эпигенетика все еще остается наукой, которой едва уделяется хоть какое-то место в учебниках. И хотя в самых престижных научных центрах по всему миру количество лабораторий, специализирующихся на изучении эпигенетического феномена, растет полным ходом, первая конференция по эпигенетике состоялась относительно недавно — в 1996 году, всего два десятилетия назад.

В настоящий момент, хотя эпигенетика все еще является дисциплиной, неизвестной широкой публике, ее продвижение уже не остановить. Это можно объяснить тем, что инвестиции в теоретические и экспериментальные исследования со стороны академических и частных учреждений являются залогом ее настоящего и будущего. Кроме того, уже стали появляться компании, занимающиеся развитием технологий, связанных только с эпигенетическими аспектами.

В некоторых случаях конечная цель этих корпораций — производство новых лекарств, предназначенных для

Белок — молекула, сформированная цепочкой аминокислот. Белки выполняют множество функций (способствуют структурированию, передают сигнал, катализируют химические реакции и т. д.).

Хроматин — комплекс, сформированный ДНК и белками, которые взаимодействуют с дезоксирибонуклеиновой кислотой, чтобы обеспечить ее пространственной организацией и функцией в ядре.

лечения человеческих болезней. И хотя можно подумать, что они используют эпигенетические биотехнологии с единственной целью — улучшить свое экономическое благосостояние, на самом деле то, что крупные международные компании приобретают маленькие, которые специализируются на продуктах эпигенетики (например, работающие с веществами, действующими на уровне сиртуинов или метилтрансфераз гистонов, и используемыми в лечении рака), приводит к бурному росту вложений. Речь идет о десятках миллионов евро, что дает большую поддержку в проведении исследований.

Смелое утверждение

Как мы только что объяснили, все, что относится к эпигенетике, сейчас как нельзя более актуально. Но если вышеизложенное вам кажется немного запутанным, приготовьтесь к «смелому утверждению»: то, что мы знаем как нормальную ДНК, то есть последовательность, из которой берут начало белки... весь этот генетический материал составляет всего лишь 10% нашего генома. Такой вот незначительный процент. Только десятая часть!

Метилтрансфераза гистонов — фермент, ответственный за метилирование, но не ДНК, а гистонов.

Сиртуин — белок, который модифицирует гистоны, удаляя химическую (метильную) группу.

Что же делают остальные 90%? Отличный вопрос, друзья!

Можно с уверенностью утверждать, что 45% нашего генома состоит из эволюционных остатков нашего прошлого: к ним относятся микроорганизмы, черви, рыбы или мелкие млекопитающие. Мало того, они еще переполнены «незваными гостями», поскольку в наш геном включены тысячи последовательностей ДНК, принадлежащих многочисленным вирусам, которые сопровождали человека на протяжении всей истории нашего вида.

«Хорошо, но что же происходит с оставшимися 45%?» — спросите вы. Значительная часть нашего генетического материала производит «странные» молекулы, называемые некодирующими РНК, которые похожи на те, что участвуют в синтезе белков, только вместо того чтобы производить белки, они регулируют работу клеток. Самыми известными членами большой семьи некодирующих РНК являются микроРНК, крохотные молекулы от 18 до 25 нуклеотидов, которые подавляют или активируют сотни генов¹. Тогда возникает еще один, само собой разумеющийся вопрос: почему мы вообще говорим об этих молекулах? Ответ прост: потому что многие эпигенетические признаки регулируются этими особыми структурами, однако мы до сих пор не знаем большую часть их функций, поэтому на данный момент называем эти участки нашей ДНК «темным геномом».

¹ Об активации и ингибировании генов, их «включенном» и «выключенном» состоянии см. в разделе «Транскрипционная функция» в «Базовом пособии» и термин «транскрипционная активность» в глоссарии.

Маленькое заявление о намерениях

Дорогие читатели, наша главная цель состоит в том, чтобы эта книга пролила для вас немного света на увлекательный мир эпигенетики. Лучшим способом достижения этой цели нам кажется представление коротких, но занимательных (по крайней мере, мы на это надеемся) и простых по форме историй, которые позволят вам понять, что такое эпигенетика и для чего она нужна. Чтобы вы смогли ответить на подобные вопросы:

- Эпигенетика — это просто модное слово?
- Это какой-то тип наследования, который подчиняется каким-то особым правилам, чтобы получить полную картину работы нашего организма?

РНК — рибонуклеиновая кислота; молекулы РНК вмешиваются в экспрессию генов в определенные моменты. Так, ДНК копируется на одни молекулы РНК, а другие молекулы РНК участвуют в транслировании информации, образуя белки на основании генетического кода.

Некодирующая РНК — молекулы РНК, которые не содержат информации для синтеза белков, но участвуют во многих других важных клеточных процессах.

МикроРНК — тип некодирующей РНК (не содержащей информации для формирования белков) маленького размера. Ее функция заключается в присоединении к матричным РНК, тем самым препятствуя их считыванию, а следовательно, блокируя формирование белка, закодированного в ней.