

В ЛАБИРИНТАХ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

“Самое непостижимое в этом мире – это то, что он, всё-таки, постижим”.

Очень многие сущности нами ещё не поняты и многие не открыты, но интуитивно мы чувствуем, что их не может быть бесконечное множество. Это вселяет в нас надежду на “смысленность” существования науки и интеллектуальное овладение живой природой. Уже в самом понимании чего-то нового есть внутренняя эстетика, поскольку понимание – это гармонизация внутреннего мира человека. Вступив в новое тысячелетие, мы перешагнули своеобразный рубеж, ознаменовавшийся завершением крупнейшего по затратам, технической сложности и результативности научного проекта, получившего ёмкое название “Геном человека” (“Human Genome Project” – HGP). И только сейчас, по прошествии почти десяти лет, мы начинаем осознавать значение, масштабность и практическую ценность для биомедицинской науки полученных результатов. Не следует умалять и мировоззренческое значение новых открытий, убеждающих нас в справедливости взгляда, основанного на эволюционном происхождении человека.

Термин *геном* не намного моложе термина *ген*; он был предложен немецким ботаником Гансом Винклером (Winkler, 1920) для обозначения гаплоидного набора хромосом со всеми локализованными в них генами. Отсюда следует, что при оплодотворении в зиготе объединяются два генома – мужской и женский. В широком смысле понятие *геном* перекрывается с понятием *генотип*, введённым датским ботаником Вильгельмом Йогансенем (Johannsen, 1909), под которым подразумевается вся совокупность наследственных факторов организма. Классическая формальная генетика в течение десятилетий предпочитала термин *генотип*, поскольку всё её внимание было сосредоточено только на изучении генов и проявлении их в фенотипе. Позднее стало ясно, что гены у высших эукариот составляют лишь незначительную часть генома, и тогда под термином *геном* стали понимать всю совокупную ДНК, содержащуюся в гаплоидном наборе хромосом.

Геном удобно сравнивать с линейным четырёхбуквенным текстом, отличительной особенностью которого является отсутствие пробелов между “словами” и “предложениями”, а также “знаков препинания”. Нет в этом тексте ни заглавных букв, ни каких-либо других подсказок для понимания смысла его первичной структуры. Геном – это непрерывный монотонный поток четырёх нуклеотидов-символов, абсолютно равнозначных; значение и смысл имеет только их сочетание. Разные геномы отличаются друг от друга комбинацией нуклеотидов и длиной текстов, т. е. количеством ДНК. Размеры геномов отдельных видов организмов варьируют от тысяч пар нуклеотидов (п. н.) или килобаз (Кб) у некоторых вирусов, до мега- (Мб) и гигабаз (Гб), т. е. миллионов и миллиардов нуклеотидов у клеточных форм. Например, геном бактерии *Mycobacterium tuberculosis* содержит 4,4 Мб, а геном простейшего *Trypanosoma brucei*, вызывающего сонную болезнь, – 54 Мб. Размер гаплоидного генома человека составляет 3,2 Гб (3200 млн. пар нуклеотидов). Геномы эукариот различаются также по степени их раздробленности на отдельные молекулы ДНК, каждая из

которых является основой для образования своей хромосомы. Иначе, сколько хромосом в кариотипе, столько и отдельных, разных по длине молекул ДНК в геноме (исключение составляют *политенные хромосомы*, которые могут содержать множество одинаковых молекул ДНК). Наименьшее число хромосом имеет одна из рас аскариды (всего 2 хромосомы на диплоидный набор, поскольку меньше двух быть не может), а кариотип различных видов радиолярий, напротив, поражает числом своих хромосом (от 1000 до 1600). Поскольку кариотип человека представлен 46 хромосомами (23 пары в диплоидном наборе), отличающимися по размеру и форме, наш полный ядерный геном образован 46 молекулами ДНК, общая масса которых равна 6 пг. Для сравнения, в ядрах клеток мыши или зелёной черепахи содержится по 5 пг, а в ядрах клеток некоторых земноводных ДНК в 10–20 раз больше (например, тритон обыкновенный – 73 пг, амфиума – 108 пг). У некоторых высших растений ДНК ещё больше, например, у лилии – 134,2 пг. Отсюда следует, что геном человека не отличается особо выдающимися размерами и, как мы увидим дальше, огромная его сложность обусловлена исключительно структурно-функциональной организацией. И всё же размеры генома человека при побуквенной его расшифровке кажутся фантастическими. Несмотря на это, первые дискуссии о возможности “прочтения” генома человека и необходимости разработки методов его *секвенирования* (расшифровки генетических текстов, от англ. “sequence” – *последовательность, ряд*), по свидетельству М. Д. Франка-Каменецкого, возникли ещё в начале 1960-х гг. в Радиобиологическом отделе Института атомной энергии (ныне Курчатовский институт). Однако, реализовать на практике такую идею, даже при наличии достаточного финансирования (что само по себе уже фантазмагорично), в то время было нельзя по ряду объективных причин. Первая заключалась в бессмысленности записи на бумаге гигантского генетического текста (минимум тысяча томов!), поскольку их просто невозможно анализировать в таком виде, т. е. проводить сравнение нуклеотидных последовательностей, выявлять участки генома, соответствующие генам, регуляторным последовательностям и прочим ещё неизвестным структурам. Кстати, составить такой текст также невозможно, так как процесс секвенирования нуждается в предварительном разрезании длинных молекул ДНК на небольшие по длине фрагменты, удобные для прочтения, которые в дальнейшем, при сборке генома необходимо снова состыковывать в правильной последовательности. Только к концу 1980-х гг. возникли предпосылки для реализации фантастической идеи секвенирования геномов, поскольку в арсенале исследователей появились технические возможности для хранения и анализа сколь угодно длинных ДНКовых текстов с помощью компьютеров, оснащённых специальными программами. К этому времени были открыты и специфические ферменты-“ножницы”, разрезающие ДНК по строго определённым нуклеотидным последовательностям, – эндонуклеазы-рестриктазы (от лат. “restrictus” – *тесный, узкий, сжатый*). Ферменты рестрикции позволили в дальнейшем надёжно состыковывать прочитанные фрагменты ДНК. Так постепенно возникло новое направление в молекулярной биологии, получившее название *геномика*, целью которого по определению английского генетика Томаса Родерика, возродившего в 1986 г. забытый термин, стало картирование, секвенирование и аннотация геномов различных организмов. В настоящее время под *геномикой* понимают любой широкомасштабный и высокопроизводительный анализ биологических объектов, а сама *геномика* стала независимой областью исследований. Беспрецедентными

усилиями Джеймса Уотсона и его единомышленников в 1990 г. удалось официально запустить проект “Геном человека”, затраты которого оценивались больше 3 млрд. долларов. Для реализации проекта потребовалась огромная подготовительная работа по разработке и апробированию новых технологий картирования, клонирования и секвенирования ДНК. Должна была получить развитие и *биоинформатика*, без которой невозможен не только анализ даже самого маленького генома, но и его “сборка” после “прочтения”. Прежде чем приступить к расшифровке генома человека, предварительно были приняты пять пилотных проектов, в рамках которых проводили отработку методов секвенирования и анализа больших массивов ДНК. В качестве модельных организмов были выбраны наиболее хорошо изученные виды: бактерии *Escherichia coli*, дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, нематода *Caenorhabditis elegans*, плодовая мушка *Drosophila melanogaster* и мышь *Mus musculus*, геномы которых и были расшифрованы. Вторая задача была не менее трудной и заключалась в создании *генетической карты* человека с высоким разрешением, необходимой для сборки карты ДНК-клонов, а также *физической карты*, строящейся на основе реальных блоков ДНК. Для её решения сначала потребовалось создать генетическую карту низкого разрешения на основе природно-существующих вариаций генома. С этой целью в рамках проекта HGP использовали ДНК, полученную от 12 анонимных доноров-добровольцев. Хорошо известно, что геном человека весьма “склонен” к изменениям. Последовательности геномов двух любых неродственных индивидуумов различаются в среднем на 0,1 %, а это около 3 млн. пар нуклеотидов, и именно эти вариации представляют наибольший интерес для понимания различий между людьми. В геноме человека существует несколько типов вариаций нуклеотидных последовательностей. Генетические мутации, приводящие к наследственным заболеваниям, в человеческих популяциях в целом встречаются не часто и не могут быть достаточной основой для построения генетической карты. Большинство вариаций в генах существует в виде так называемых *полиморфизмов последовательностей* ДНК. Практически каждый ген человека отличается вариабельностью, из-за которой гены существуют в аллельных формах. В геноме есть области повышенной вариабельности, например, полигенная система главного комплекса гистосовместимости. В то же время гены половых хромосом отличаются наименьшей вариабельностью, особенно гены, локализованные в X-хромосоме. Почти 95 % полиморфных последовательностей в геноме человека представлены *полиморфизмами одиночных нуклеотидов* (ПОН или *снипами*). Снипы распределены по геному очень неравномерно и некоторые из них приводят к появлению или, напротив, исчезновению сайтов, узнаваемых ферментами рестрикции, и поэтому отвечают за появление отличающихся по длине отрезков ДНК, определяемых с помощью специфического зонда, и генерирующих соответственно различные по длине полосы при блот-гибридизации по Саузерну. Эти вариации последовательностей получили название *полиморфизмы длины рестрикционных фрагментов* (ПДРФ); они и были использованы для построения генетической карты низкого разрешения. Интересно отметить особенность распределения снипов в экзонах. Они чаще затрагивают 3-е положение кодонов, чем 2-е, а тем более 1-е, что в соответствии с вырожденностью кода, в меньшей степени сказывается на первичной последовательности белков. Для интронов вообще характерна высокая вариабельность. Но особенно она характерна для избыточной, “мусорной” ДНК, хотя и в ней встречаются не меняющиеся,

высококонтсервативные участки. Оставшиеся 5 % вариаций последовательностей существуют в форме *полиморфизмов простых повторов* (*simple sequence repeat polymorphisms, SSRPs*). Эти новые полиморфные маркёры, названные *микросателлитами* (о них пойдёт речь в дальнейшем) позволили в 1992 г. создать генетическую карту человека с разрешением в 1 см (сантиморганиду), которую уже можно было использовать как основу для построения физической карты.

Следует отметить, что объёмы предстоящих работ были такими большими, что без резкого увеличения скорости секвенирования задача оказалась бы невыполнимой в течение реальных сроков работы. Увеличение выхода данных достигалось не только за счёт совершенствования методик и полной автоматизации процессов (были разработаны сверхскоростные автоматические машины – капиллярные секвенаторы, способные одновременно обрабатывать 96 проб), но и путём значительного увеличения количества одновременно работающих машин.

Заслуга в расшифровке генома человека принадлежит двум исследовательским коллективам – частной биотехнологической компании *Celera Genomics*, которой руководил очень амбициозный человек Крейг Вентер*, и Международному консорциуму во главе с Френсисом Коллинзом, объединившему 20 лабораторий и сотни учёных из разных стран мира. Взаимоотношения двух исследовательских групп трактовались СМИ как конкурентные между частным и государственным научными предприятиями, что вылилось в своеобразную гонку за первенство и резко сократило сроки реализации проекта, который был рассчитан до 2005 года, в то время как о завершении работы над черновым вариантом генома было сообщено в феврале 2001 г.

*В последнее время он организовал Институт Крейга Вентера (Роквил, штат Мериленд, США), в котором в 2010 г. был осуществлён успешный перенос собранного по кусочкам как бы искусственного генома (мини-генома) простейшей бактерии *Mycoplasma mycoides* в клетку родственной бактерии *Mycoplasma capricolum*. В результате последняя поменяла “своё лицо и изменила поведение”. Это важное достижение нового направления в молекулярно-клеточной биологии, получившее название *синтетическая биология*. Ещё в начале 2000-х годов под руководством Вентера был воссоздан геном вируса полимиелита, а также прочитаны геномы микроорганизмов – обитателей Саргассова моря и, наконец, в 2005 г. секвенирован геном собаки (любимого пуделя Вентера).

Геном – это тиражируемая химическая память эволюционных успехов вида, постоянно подвергающаяся неожиданной коррекции.

Структура генома человека.

Геном человека, как и геномы других эукариотических организмов, содержит последовательности нуклеотидов, отличающиеся по своей первичной структуре, функциям и размерам. Области, несущие существенную, на наш взгляд, информацию, т. е. занятые генами, кодирующими белки, суммарно составляют не более 2 % от общего размера генома. На области, в которых расположены гены, кодирующие различные виды РНК, приходится уже более 20 % генома. Наконец, преобладающие по размеру области генома заняты различными классами повторяющихся последовательностей, породивших самые интригующие вопросы, связанные с их биологической и функциональной значимостью. К тому же эти области содержат значительные количества ДНК явно чужеродного происхождения. Подвижный и очень переменчивый геном человека умудрился сохранить последовательности, которые появились ещё на заре зарождения жизни,

а также гены, доставшиеся нам от червей, рыб, земноводных и ящеров. В центральных областях хромосом обнаружены так называемые “архивные материалы” – свидетельства никогда не прерывающегося потока жизни.

Общая характеристика генов человека. Хорошо известно, что гены эукариотических организмов имеют мозаичное (прерывистое) строение и состоят из кодирующих участков (*экзонов*), прерываемых транскрибируемыми, но нетранслируемыми (некодирующими) последовательностями – *интронами*. Поэтому эукариотические гены описываются как гены с *экзонно-интронной* организацией структуры. В геноме человека встречаются как небольшие, так и гигантские гены, например, ген мышечного белка *дистрофина* содержит 2,4 млн. пар оснований. Отсюда, первичные транскрипты, называемые гетерогенными ядерными РНК (гЯРНК), списываемые с транскрипционных единиц генов человека, могут значительно варьировать по размеру (чаще от 6 до 200 тыс. нуклеотидов). В то же время типичный ген человека содержит 28 тыс. пар оснований, из которых на смысловые последовательности приходится только 1350 пар, распределённых по 8 экзонам, кодирующим средний по размеру белок, содержащий 450 аминокислотных остатков. Например, общая длина гена *дигидрофолатредуктазы* составляет около 30 тыс. пар оснований, а его кодирующая часть содержит 6 тыс. пар и распределена по 6 экзонам. Таким образом, в генах человека превалируют нетранслирующиеся участки, которые при созревании первичных транскриптов обычно удаляются в результате *процессинга* и *сплайсинга*, и в цитоплазму попадает только значительно укороченная “зрелая” информационная РНК (иРНК, mRNA). В целом структура и организация генов человека много сложнее, чем генов других эукариотов, к тому же, примерно 35 % генов человека могут транскрибироваться с различных рамок считывания, а 40 % – подвергаться альтернативному сплайсингу, т. е. иной “состыковке” экзонов, отличающейся от их расположения в первичном транскрипте. В результате одна и та же последовательность ДНК может кодировать различные белки.

Главный вопрос, возникающий при описании любого генома, касается количества содержащихся в нём генов, кодирующих белки. В отношении генома человека ответить на него оказалось довольно трудно. Ещё в процессе секвенирования генома на основе современных представлений о структуре генов, структуре мРНК и доменной организации белков были разработаны компьютерные алгоритмы, с помощью которых идентифицируют белок-кодирующие гены. Оценку их числа проводили также с помощью полномасштабных транскрипционных карт, позволяющих устанавливать число экспрессирующихся генов. Первоначально специалисты *Celera Genomics* насчитали в геноме человека 39 тыс. генов, а специалисты Международного консорциума – 32 тыс. В то же время число точно идентифицированных генов, для которых известны функции их продуктов, по разным оценкам, не превышает 22–26 тыс. Пока принято считать, что геном человека содержит около 30 тыс. генов. С эмоциональной точки зрения такое небольшое число генов удивляет и озадачивает, особенно если сравнивать наш геном с геномами других организмов. Некоторые авторы считают, что остаются не идентифицированными очень многие гены, имеющие особую структуру, а также гены с низким уровнем экспрессии, которые могут ускользать от скрининга. В то же время полный *протеом* человека значительно богаче протеома любого другого организма и содержит не менее 250 тыс. различных белков. Думается, что геном человека, в отличие от геномов других организмов,

использует гены каким-то особым способом, с более сложной и экономной функциональной нагрузкой. Отличается геном человека и очень низкой средней плотностью белок-кодирующих генов. Так на миллион нуклеотидных пар у дрожжей приходится примерно 500 генов, у нематоды – почти 200, у дрозофилы – 117, а у человека только 12–15 генов. Таким образом, только очень малая часть генома человека кодирует белки. Значительно больший объём занимают гены, так и не получившие специального названия, если не считать название “РНКовые гены”, и кодирующие разнообразные не транслируемые РНК.

Гены, не кодирующие белки. Многие тысячи генов в геноме человека транскрибируются, но не транслируются, продуцируя несколько классов специфических по своим функциям РНК. Некоторые из них хорошо изучены, например, гены, кодирующие транспортные РНК (тРНК). В геноме человека идентифицировано 497 генов тРНК. Говорит ли о чём-нибудь эта цифра? Чтобы понять, попробуем сравнить с другими организмами. Так в геноме дрозофилы, размер которого почти в 20 раз меньше генома человека (165 Мб), обнаружено 285 генов тРНК, и здесь просматривается некоторая логика: проще организм – меньше генов тРНК. Однако у элегантной нематоды с размером генома 97 Мб таких генов больше, чем у человека (585). Ещё до расшифровки генома человека с помощью методов молекулярной гибридизации было установлено, что он содержит несколько сотен копий генов, кодирующих три основных типа рибосомных РНК (рРНК) – 18S, 5,8S и 28S рРНК, локализованных в ядрышковых организаторах 13, 14, 15, 21 и 22-й хромосом и представляющих собой полицистронные участки. Поэтому рибосомные гены относят к так называемой фракции умеренно повторяющихся последовательностей. Сравнение количества рибосомных генов, приходящихся на гаплоидный набор у различных видов организмов, также показало, что их число никак не коррелирует со степенью сложности организма. Например, у некоторых высших растений их на порядок больше, чем у человека или мыши (например, у фасоли 2000, а у кукурузы 8500), но особенно много рибосомных генов у амфибий (у амфиумы – 19600). Гены, кодирующие 5S рРНК, локализованы вне ядрышкового организатора (на 1, 9 и 16-ой хромосомах) и представлены более обильно (до 2000). В геноме человека обнаружено 80 генов, кодирующих малые ядерные РНК (мяРНК), участвующие в образовании *сплайсосом* и катализирующие процесс созревания множества различных гяРНК. В то же время выявлено 97 генов, кодирующих малые ядрышковые РНК, участвующие в процессинге только одной прерибосомной 45S РНК. Идентифицированы 3 гена 7SLРНК, образующих SRP-частицы, узнающие “сигнальные последовательности” в растущей белковой цепи и “заякоривающие” рибосомы, начавшие биосинтез белка, на *транслаконах* мембран шероховатого ЭПР. Также обнаружен только один ген, кодирующий теломеразную РНК-матрицу, входящую в состав теломеразы, и огромное количество *псевдогенов*, возникших, например, из 7SLРНК и многих других генов. В целом РНКовые гены трудно идентифицировать, поскольку они не имеют в своей структуре специфических элементов, подобных *полиадениловым* последовательностям в мРНК. Наконец, очень многие РНКовые гены малы по своим размерам и функции их ещё неизвестны. Таким образом, только треть генома человека вовлечена в более или менее понятные функции, при этом остаётся большое число последовательностей, не кодирующих ни белки, ни РНК. Некоторые из них, такие как интроны и нетранслируемые *фланкирующие* (расположенные по обе стороны от гена)

последовательности, входят в состав транскрипционных единиц, но удаляются при созревании мРНК. Другие представляют собой сигнальные последовательности, узнаваемые регуляторными и структурными белками (промоторы, сайты начала репликации, сайты компактизации хроматина, участки кинетохоров и т.д.).

Прочтение и анализ многих геномов, принадлежащих различным организмам выявил ряд удивительных биологических парадоксов. Оказалось, что не существует никакой корреляции между сложностью организма и количеством ДНК в его клетках (С-парадокс*). Например, геном амёбы (*Amoeba dubia*) почти в 200 раз больше генома человека. Нет также явной взаимосвязи между сложностью организма и числом присущих ему генов. Так у элегантной нематоды, тело которой образовано всего 959 клетками**, обнаружено 19 тыс. генов, из чего формально можно заключить, что человек – это всего полтора червячка***. Необычность диапазона колебаний величины С подтверждается фактом существования близкородственных видов, имеющих сходное морфологическое строение, у которых обнаружено 10-кратное (и более) различие в размерах геномов. Это явление характерно для амфибий, насекомых и цветковых растений. Причина явления прояснилась только после того, как было установлено, что геномы эукариот содержат значительное количество повторяющихся последовательностей ДНК.

*С – количество ДНК в гаплоидном наборе, от англ. “content” – *содержание*.

**Из них 300 нейронов, из чего следует, что червячок-то мозговитый!

***У среднестатистического человека (стандарт ВОЗ) тело состоит из ~ 600 триллионов клеток, при этом только в коре головного мозга насчитывается 10–14 млрд. нейронов.

Повторяющиеся последовательности в геноме человека. Отличительной особенностью генома человека является наличие в нём огромного числа повторов, предназначение которых ещё не ясно. Они занимают обширные области генома, значительно превосходящие по своим размерам участки, приходящиеся на белковые и РНКовые гены, а, следовательно, зачем-то нужны. ДНК-повторы долгое время считали неинтересными и рассматривали как своеобразный генетический “мусор”. Загадочность этой ДНК послужила поводом для появления множества разнообразных эпитетов, коими её награждали обескураженные исследователи. Так Френсис Крик называл её паразитической и эгоистической, а другие исследователи – спящей (dormant), молчащей (silence), избыточной (abundant) и “хламовой” или “мусорной” (rubbish) ДНК. Действительно, она способна распространяться в геноме, делать собственные копии и при этом не вносит никакого видимого вклада в фенотип. Одним словом, “мусорная” ДНК внесла пикантную изюминку в процесс осмысления полученных результатов. Только сейчас постепенно становится ясно, что принижение роли повторяющихся последовательностей привело исследователей ко многим ошибочным представлениям. Возникновение большей части повторов связано с процессом обратной транскрипции и геном человека – это “море разлитое” обратно транскрибированной ДНК, в котором плавают редкие островки белок-кодирующих генов. Различают 5 классов повторов ДНК: 1. Рассеянные по всему геному подвижные генетические элементы, занимающие 45 % генома. Их иногда называют “прыгающими генами”, или мобильными диспергированными генами (МДГ). В свою очередь, они состоят из несколько типов повторов: а). Длинные рассеянные элементы, содержащие от 5 до 8 тыс. пар нуклеотидов и представленные в геноме тысячами копий. Они обладают всеми атрибутами, характерными для автономных

генетических элементов, – содержат промотор для РНК-полимеразы II и две открытые рамки считывания для ревертазы и эндонуклеазы. б). Короткие (100–300 пар нуклеотидов) рассеянные элементы, представленные 1,5 млн. копий. Эти элементы содержат промотор для РНК-полимеразы III. Одно семейство коротких повторов включает в себя так называемые Alu-повторы, представленные почти миллионом копий. Члены семейства не объединены в отдельные тандемные кластеры, а диспергированы по геному, занимая в совокупности 10 % его объёма. в). Автономные *ретропозоны*, представляющие собой аналоги ретровирусов, и неавтономные ретровирусоподобные элементы, занимающие вместе 8 % генома. г). Наконец, обычные *транспозоны*, кодирующие фермент *транспозазу*. Их подвижность в геноме осуществляется за счёт простого механизма “вырезания-встраивания”. 2. Неактивные копии генов, называемые *псевдогенами*, возникшие за счёт механизма обратной транскрипции. 3. Простые повторы коротких последовательностей, содержащих от 1 до 13 пар оснований, например (AAT)_n, получившие название “микросателлитов”, и повторы более длинных элементов (14–500 пар) – “минисателлиты”. Они занимают примерно 3 % генома человека и отличаются ярко выраженным полиморфизмом по длине, что привлекло к ним внимание как к маркерам, пригодным при построении генетических карт. Эта сателлитная ДНК также очень важна в генетике человеческих популяций, манифестирующих выраженные этнические различия в гипервариабельных участках генома*. Наконец, гипервариабельная ДНК послужила основой для разработки методов “генной дактилоскопии” в криминалистике**.

*На самом деле учёные ещё не уверены в том, что обнаруженные различия между геномами, принадлежащими представителям разных этнических групп, являются истинными, а не отражением индивидуальных вариаций.

**Ещё до полного секвенирования генома человека с появлением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК-диагностика использовалась для раскрытия преступлений на сексуальной почве, но в постгеномную эру превратилась в самый надёжный способ доказательства преступных действий. Достаточно одного волоска или перхотинки преступника, оставленных на месте преступления, чтобы с помощью метода ПЦР и специально подобранных праймеров многократно умножить маркерные участки ДНК с последующим их анализом, вплоть до прямого секвенирования. Сравнение полученных результатов с анализом ДНК подозреваемых даёт однозначный ответ о причастности к преступлению или отсутствию таковой.

4. Повторы больших и очень больших сегментов ДНК (1–200 тысяч пар), копирующихся из одного района генома в другой и занимающих 5 % его объёма. 5. Тандемные повторы, характерны для *центромерных* и *теломерных* районов хромосом. Предназначение этих повторов вроде бы ясно, поскольку с ними связана структурная организация и сохранение целостности хромосом. Теломеры также служат своеобразным счётчиком, ограничивающим число циклов репликации хромосом при делении клеток (правило Хайфлика).

С чем связано “сбережение” геномом человека большого количества “мусорной” ДНК и откуда взялись в нём обрывки вирусных геномов и даже бактериальных генов? Анализ геномов эволюционно древних организмов, характеризующихся стазисом, показывает, что эволюция чаще избавляется от “мусора”, а не копит его. Наличие огромного количества обрывков ретровирусных генов в геноме человека, свидетельствует о том, что вся эволюционная история человечества – это история непрерывной борьбы и компромиссов с внутриклеточными паразитами, из которой эволюция извлекла эффективный механизм геномных перестроек. Хорошо известно, что в некоторых случаях вирус

не губит клетку, а встраивается в клеточный геном и, таким образом сохраняется. Например, латентная форма вируса герпеса с его специальным “геном молчания” LAT персистирует в нервных клетках большинства людей. А ВИЧ-подобные медленные вирусы (лентивирусы), внедрились в геномы приматов ещё десятки миллионов лет назад, оставаясь “лояльными” к одним видам и смертельно поражая другие. Колыбель человечества Африка – родина экзотических вирусных инфекций с очень высокой степенью летальности. Достаточно вспомнить вирусы I и II групп опасности, такие как Денге, Магбург, Мачупо, Бенин, Ханта, Ласса, Юшин, Сабиа, Эбола, вызывающих тяжёлые геморрагические лихорадки. А если сюда присовокупить сонную болезнь и малярию – абсолютного лидера в “смертельном бизнесе”, то станет ясно, что одной из причин миграционных волн наших далёких предков из Африки был страх. Не с вирусами ли связаны эволюционные механизмы высокой пластичности генома человека? Академик Е. Свердлов предположил, что важную роль в очеловечивании обезьян сыграли именно вирусы. Предполагается, что подвижная (“прыгающая”) ДНК может быть ответственна за инновации в функциональных районах генома, за счёт внезапного встраивания в них больших кусков вирусных последовательностей. Тем самым создаются новые регуляторные элементы и даже новые гены. Мутационный процесс вряд ли может справиться с такой творческой задачей, поскольку мутации, как правило, нарушают функционирование генов. Поэтому трудно представить появление нового гена путём постепенного накопления в нём мутаций. Отсюда следует, что все созидательные мутационные процессы должны протекать в тех районах генома, которые не связаны с важными жизненными функциями, и потому их деятельность до поры до времени остаётся вне “сферы интересов и внимания” дарвиновского отбора. И таких районов в геноме человека очень много, они наш стратегический эволюционный запас, который мы несём не как тяжёлый генетический груз, а как необходимую гарантию видового успеха.

К сожалению, мы коснулись только очень тонкого пласта научных проблем и результатов анализа генома человека. Его расшифровка, завершённая в 2003 г., не уменьшила, а увеличила число загадок, сделав дальнейший поиск ещё более увлекательным.

P. S. Первыми полностью расшифрованными индивидуальными геномами были геномы: Крейга Вентера, Джеймса Уотсона, двух корейцев, одного китайца – представителя самой многочисленной народности *хань*, нигерийца (западно-африканская народность *йоруба*) и ирландца, страдающего лейкемией. Наконец, стэнфордский профессор Стивен Квейк (Stephen R. Quake), сам расшифровал свой геном, затратив всего 49 тысяч долларов, о чём сообщил в августе 2009 г. И это только начало реализации масштабного международного проекта “Тысяча геномов”.

Вокабулярий

Аллели. От греч. “allelon” – *друг друга*. Различные варианты (формы) одного и того же гена, ответственные за проявление определённого наследственного признака. *Аллели* располагаются в одинаковых участках (локусах) гомологичных (парных) хромосом, полученных соответственно от отца и матери, т. е. в нормальной диплоидной клетке присутствуют только два аллеля гена, хотя их может быть и больше*. Эти аллели могут быть одинаковыми или разными. По влиянию на фенотип аллели подразделяются на *доминантные* и *рецессивные*, а признаки, детерминируемые доминантными или рецессивными аллелями (генами) – на *гомозиготные*, или при сочетании доминантного и рецессивного аллелей – *гетерозиготные*.

*Существование гена в виде двух аллелей – *диаллелизм*; более двух – *множественный аллелизм* (иначе, серия множественных аллелей). Аллели одного гена обычно обозначают одной латинской буквой или соответствующими символами, причём доминантный аллель – большой, а рецессивный – маленькой буквой, например, А и а или Rh и rh.

Алу-повторы. Своё название получили от названия рестриктазы *AluI*, расщепляющей эти последовательности в единственном сайте, расположенном на расстоянии 170 п. н. от начала повтора. Алу-повторы – семейство коротких участков ДНК с совпадающей последовательностью, находящихся в не кодирующих районах генома, способных к репликации и беспорядочному встраиванию своих копий в различные сайты той же самой или другой хромосомы. Как правило, такое встраивание Алу-повторов не отражается на функциональной активности соседних с ними генов. О функциях этих элементов генома пока мало известно. Считается, что они отвечают за так называемое “А-И-редактирование” РНК-транскриптов и этот процесс особенно активно протекает в клетках головного мозга. Копийность* Алу-повторов характеризуются ярко выраженным полиморфизмом. Их присутствие в тех или иных местах хромосом может служить показателем степени родства между различными людьми и принадлежности к той или иной популяции, особенно если полиморфизм Алу-повторов совпадает для многих участков генома. Синонимы – Алу-элементы, Алу-последовательности.

*В геноме человека обнаружено около 1 миллиона копий Алу-повторов.

Аннотирование генома. От лат. “annotatio” – *пометка, примечание* < “notare” – *замечать*. Описание генома, заключающееся в извлечении из секвенированных последовательностей биологической информации и, в первую очередь, установление генов и их регуляторных элементов, как функциональных элементов генома. По современным оценкам в геноме человека всего около 30 тысяч структурных генов, т. е. генов, кодирующих белки.

Блоттинг ДНК по Саузерну (блот-гибридизация). От англ. “blot” – *пятно*. Способ переноса денатурированной ДНК из агарозного геля на нитроцеллюлозный фильтр для гибридации с комплементарным зондом. Для проведения процедуры геномную ДНК расщепляют на фрагменты и разделяют их электрофорезом в агарозном геле. Затем переносят на мембрану фильтра и фиксируют, получая отпечаток геля, после чего ДНК денатурируют и добавляют зонд, несущий метку, благодаря которой положение ДНК-мишени может быть выявлено.

Ген (англ. “gene”, нем. “Gen”). От греч. “genos” – *род* (“genesis” – *начало*). Термин, которым датской ботаник Вильгельм Йогансен (Johansen, 1909) назвал

наследственные задатки Менделя. Ген – основное понятие классической генетики*, в которой различные формы одного гена, возникающие в результате генных мутаций, называются *аллелями*. Долгое время господствовало представление о гене Томаса Ханта Моргана, как о неделимой частице**. Первое определение гена было дано английским профессором медицины Арчибальдом Гарродом (1857-1934) в его книге “Inborn errors of metabolism”, 1909 (“Врождённые ошибки метаболизма”): “ген – это пропись приготовления одного химического соединения”. До конца 1960-х годов под термином *ген* понимали непрерывный участок ДНК, на котором в виде последовательности нуклеотидов записана информация о первичной структуре одного белка, или по другому, гены – это участки ДНК, транслирующиеся в функциональные белки. Эти представления легли в основу концепции “один ген – один белок”, которую затем сменила концепция “один ген – одна полипептидная цепь”. В настоящее время понятие гена не столь однозначно, хотя этим термином, по-прежнему, называется участок ДНК. Этот участок может содержать последовательности, не кодирующие аминокислоты (интроны), и последовательности, кодирующие более одной полипептидной цепи (“ген в гене”). Одинаково устроенные гены в разных организмах могут иметь разные функции или быть встроены в разные генные ансамбли (сети) и, следовательно, приводить к разным функциям или проявляться в разное время и в разных тканях. Интересно, что гены реагируют не только на изменения окружающей среды, но и на характер питания.

*Поскольку в классическом понимании *ген*, как элементарная единица наследственности, одновременно служит и единицей мутации, рекомбинации и функции существовала и другая терминология – “мутон”, “рекон” и “цистрон” (Benzer S., 1957). По локализации гены делятся на аутосомные и сцепленные с полом. Различные неаллельные гены могут принадлежать к одной и той же или к различным группам сцепления. Аллельные гены могут быть *доминантными*, *рецессивными* и *промежуточными* (комбинированными). Неаллельные гены – *эпистатическими*, *гипостатическими*, *комплементарными* или *индифферентными*.

**Автор хромосомной теории американский генетик Т. Морган (1866-1945) считал, что ген представляет собой не только единицу наследственности, но и неделим как атом и также не подвержен никакому воздействию извне. Хромосому Морган образно представлял как бусы, в которых бусинки – это гены, или даже как пулемётную ленту. Опровержение этих представлений дала новая научная дисциплина – радиационная генетика, которая “раздробила” ген.

Генетические карты (карты генома). Первоначально строились на основе анализа частоты рекомбинаций между генами. На модельных организмах проводят большое число скрещиваний между различными мутантными линиями. У человека для построения генетических карт использовались в качестве маркёров различные варибельные участки, в частности, участки с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП*), полиморфизмом микросателлитных повторов, а также полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов**. Позднее генетические карты высокого разрешения использовались как основа для физического картирования генов.

*Некоторые ОНП вызывают появление или исчезновение сайтов рестрикции.

**Сайты рестрикции были использованы для получения первой полной генетической карты генома человека.

Геном*(англ. “genome”). От греч. “genos” – *род* и “nomos” – *закон*. Первоначально под *геномом* понимали полный набор генов в гаплоидном наборе хромосом, присущий данному виду, которые определяют всю совокупность признаков и свойств организма, его внешний вид и внутреннее строение. Позднее, когда стало ясно, что количество ДНК в клетках значительно больше той части, которая приходится на гены, понятие термина расширилось. В настоящее время под

геномом подразумевают всю ДНК, содержащуюся в гаплоидном наборе хромосом. Это так называемый *ядерный геном*, а поскольку митохондрии и пластиды также содержат ДНК, то выделяют ещё митохондриальный геном и геном пластид. Различают также совокупный геном отдельной клетки, геном организма (при этом предполагается, что весь геном особи сосредоточен в геноме отдельной соматической клетки и этот факт является основой для реализации метода клонирования), а также геном вида. Геном часто образно сравнивают с книгой, только эта книга способна сама себя копировать и читать. Буквы-нуклеотиды (символы *A*, *T*, *G* и *C*) в геноме равнозначны, значение и смысл имеют только их комбинации. Отдельные геномы различаются последовательностями символов и длиной текстов. Прочтение этих текстов, их расшифровка (секвенирование) – задача, которой призвана заниматься **геномика** – новое высокотехнологичное направление в современной биологии.

Геном – не просто хранилище генетической информации, или текст, передаваемый от поколения к поколению и обеспечивающий рост, развитие и функционирование организма. Скорее, это пространственный механизм, включающий несколько взаимосвязанных частей, одна из которых – белок-кодирующие гены – только наименьшая его часть (около 2 % суммарной ДНК). Геном включает разные носители информации – наследственные элементы, находящиеся в областях**, кодирующих различные нетранслируемые РНК, а также уровни, которые выходят за пределы линейных последовательностей нуклеотидов. Их образно называют “теневого” областью генома и этот уровень наследственности относится к *эпигенетике*.

*Термин *геном* впервые был введён в 1920 г. немецким ботаником Гансом Винклером (Winkler, 1920) для описания гаплоидного набора хромосом с локализованными в нём генами. Следовательно, в зиготе объединяются два генома – мужской и женский. Они будут гомологичными, если линейное расположение генов в конъюгирующих хромосомах абсолютно идентично.

**Гены, кодирующие активные формы РНК, через которые осуществляется контроль экспрессии обычных генов.

Геномика. От греч. “genos” – *род* (“genan” – *порождать*) и “nomos” – *закон*. Термин *геномика* начали использовать с 1986 г. после того, как английский генетик, специалист в области изучения генома мыши Томас Родерик ввёл его для обозначения картирования, секвенирования и характеристики геномов. Позднее *геномику* стали ассоциировать с любым широкомасштабным анализом биологических объектов.

Интроны. Транскрибируемые, но не транслируемые (некодирующие) участки генов, которые в процессе созревания первичного транскрипта (гетерогенной ядерной РНК, гЯРНК) подвергаются *процессингу* (удалению). Иначе, *интроны* – это последовательности нуклеотидов в гене, не входящие в информационную РНК (иРНК).

Интересно, что у саламандры, способной к регенерации своих конечностей, необычайно много участков ДНК, состоящих из повторяющихся последовательностей *интронов*.

Миодистрофия Дюшенна (Duche'ne's disease). Летальное рецессивное Х-сцепленное заболевание, клинически проявляющееся прогрессирующей дегенерацией мышц и, соответственно, мышечной слабостью. Заболевание связано с мутацией в гене белка *дистрофина*.

Морганида. Единица измерения относительного положения генов на хромосомах. Выражается в процентах перекрёста (кроссинговера), отражающих относительное

расстояние между генами на хромосоме. 1% перекрёста и называется *морганидой*. Сантиморганида эквивалентна одному маркёру, приходящемуся на 1Мб ДНК.

Палиндромы. От греч. “palindromeo” – *бегу назад*, где “palin” – *опять* и “dromos” – *бег*. Слова или фразы, читающиеся слева направо или справа налево одинаково*. В приложении к ДНКовым текстам *палиндромы* – это перевёртыши или обращённые повторы** – зеркальные последовательности, читающиеся одинаково в одном направлении в антипараллельных комплементарных цепях (5'→3').

Например, последовательность:

$$\begin{array}{c} 3'AGGTTACATGTAACCT5' \\ 5'TCCAATGTACATTGGA3' \rightarrow \end{array}$$

Обращённые повторы рассеяны по всему геному и среди них встречаются как повторяющиеся, так и неповторяющиеся последовательности. Многие палиндромные повторы являются членами Alu-семейства.

*Подходящий к теме палиндром “*негнипапинген*”.

**Из-за высокой скорости ренатурации эту фракцию ДНК иногда называют “*схлопнувшейся*” ДНК или ДНК, *ренатурирующей в нулевой момент времени*.

Протеом*. От греч. “protos” – *первый* (протеины). Полный набор белков в отдельной клетке или в отдельном организме. Протеом типичной клетки человека состоит из примерно 100 тысяч различных белков, а в целом протеом человека насчитывает более 250 тысяч белков, количественное содержание которых может различаться в 10–100 тысяч раз. Несоответствие между числом структурных генов в геноме человека и его протеомом объясняется выраженным для человека альтернативным сплайсингом гяРНК и посттрансляционной модификацией белков.

*Название дано по аналогии с термином “геном”.

Псевдогены. От греч. “pseudos” – *ложь* и гены. Неактивные копии клеточных генов (остатки нефункционирующих генов). Содержат нуклеотидные последовательности, сходные с последовательностями функционально активных генов, но не экспрессируются с образованием функциональных белков. Причиной отсутствия активности могут быть мутации, нарушающие механизм инициации транскрипции, или препятствующие прохождению сплайсинга на границах экзон/интрон, или, наконец, приводящие к преждевременной терминации трансляции. Псевдогены следует рассматривать как накопители вредных мутаций. Их образно называют “*тупиками эволюции*”, почему-то сохраняющимися в геноме. Псевдогены очень распространены в геноме человека.

Ретропозоны. Занимают 8% генома человека. Различают автономные и неавтономные ретропозоны. Автономные представляют аналоги ретровирусов (неполные, потерявшие часть генома, редуцированные *ретровирусы*). Содержат в своём составе вирусные гены *gag* и *pol*, кодирующие обратную транскриптазу (ревертазу), РНКазу-Н, специальную протеазу и интегразу, а также обычно содержат и часть гена *env* (от англ. “envelope” – *оболочка*), кодирующего у нативных вирусов белки капсида (оболочки). Отсюда, транспозиция ретропозонов осуществляется по обычному ретровирусному механизму. Неавтономными являются более дефектные последовательности, не способные к самостоятельному перемещению. Синоним – *ретротранспозоны*.

Сантиморган (сМ)*. Единица измерения расстояния между генами на хромосоме. Используется для создания генетических хромосомных карт. Один сМ эквивалентен 1 маркёру на каждые 1Мб ДНК.

*Название дано в честь американского генетика Томаса Ханта Моргана (Thomas Hunt Morgan, 1866–1945), который в 1933 г. вместе со своими учениками Альфредом Генри Стертевантом и Колвином. Бриджерсом получил Нобелевскую премию за теорию линейного расположения генов в хромосоме.

Секвенирование. От англ. “sequence” – *последовательность, ряд*. Определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. В широком смысле – расшифровка клеточных геномов. Первый клеточный (бактериальный) геном (*Haemophilus influenzae*, 1,8 Мб) был расшифрован в 1995 г. с использованием метода “дробовика”.

Синтетическая биология. Новое направление в современной науке, занимающееся искусственными живыми системами, а также генными сетями*. Некоторые представители этого направления надеются создать полностью искусственный организм. Достижением СБ является создание РНК-риборегулятора (“рибопереключателя”) (2004 г.) и “генетического тумблера” (1999 г.).

*В большинстве случаев гены не работают по одиночке, а являются компонентами сложных генных сетей, где каждый ген постоянно влияет на экспрессию других генов, создавая сложнейшую мозаику активности (образно, возникающую картину активности можно сравнить с поверхностью воды, на которую падают крупные капли дождя).

Снипы. Аббревиатура английского понятия “*single nucleotide polymorphism*” – полиморфизм единичных нуклеотидов (полиморфизм однонуклеотидных замен). Точечные различия в индивидуальных геномах у человека, которые занимают в среднем около 1 % генома и составляют 95 % полиморфных последовательностей. Другими словами, *снипы* – это позиции единичных нуклеотидов, которые у одних людей заняты одним основанием, а у других – альтернативным. Снипы, расположенные внутри или вблизи генов, могут иметь фенотипическое проявление, например, влиять на цвет волос. В целом же их влияние более изощрённое, от их аддитивного эффекта в значительной степени зависит предрасположенность людей к различным заболеваниям, а также чувствительность к фармакологическим агентам. В то же время большинство *снипов* расположены вне генов и, кажется, никак себя не проявляют. Точность определения *снипов* в геноме человека зависит от количества повторных “читок” каждой хромосомы. Выявление и анализ *снипов* – это создание материальной основы персонифицированной медицины будущего и нового медицинского направления – *фармакогенетики*, которая позволит подбирать пациентам лекарства на основе их генотипов. Уже картированы более 1,5 миллиона одиночных замен в геноме человека.

Сплайсинг. От англ. “splicing” < “splice”* – *соединение внакрой, сращивание*. Второй этап процесса созревания гетерогенной ядерной РНК (гяРНК), заключающийся в ковалентном соединении концов экзонов, после вырезания интронов – некодирующих последовательностей.

*Старый английский морской термин, обозначающий сращивание концов канатов, верёвок.

Сплайсосома. От англ. “splicing” и греч. “soma” – *тело*. Комплекс, состоящий из гяРНК и нескольких мяРНК, который осуществляет вырезание интронов и проводит сплайсывание (сшивание) концов экзонов. Предполагается, что мяРНК образуют в сплайсосоме между собой и с гяРНК канонические пары, ориентирующие реакционные группы и точно сводящие сплайсируемые концы экзонов. Катализ в сплайсосоме имеет рибозимную природу. В состав *сплайсосом* входит 5-7 малых ядерных рибонуклеопротеидов (snRNP – small nuclear ribonucleoprotein) – РНК-частиц (U1, U2, U4, U5 и U6 snRNP). В каждой такой частице содержится одна

мяРНК (малая ядерная РНК, длиной 90-400 нуклеотидов) и 6-7 молекул белка. В геноме у человека обнаружено 80 генов мяРНК.

Теломеры. От греч. “telos” (англ. “tail”*) – *хвост, конец* и “meros” – *часть* (англ. a part). Дистальные участки плеч хромосом. Защитные (буферные) монотонные (бессмысленные) последовательности на концах хромосом, повторяющиеся тысячи раз** (“теломерные повторы”). У всех млекопитающих теломеры представлены совершенно одинаковой “фразой” TTAGGG, которая у человека повторяется от 7 до 15 тысяч раз, а у мыши до 150 тысяч раз. Теломеры грибов, плесеней (например, нейроспоры) и простейших (трипаносомы), некоторых представителей червей (нематод) и членистоногих построены повторами этой же фразы TTAGGG (это эволюционно наиболее высококонсервативные структуры). У растений теломеры чуть длиннее на одну букву Т в начале (TTTAGGG). И только у реснитчатых простейших – инфузорий (*Tetrahymena*) – в теломерах используется иной текст – TTTTGGGG или TTGGGG. Дистальная часть теломер характеризуется наличием G-обогащённого одноцепочечного участка 3'-цепи (длина его варьирует от 10–18 нуклеотидов у простейших до нескольких сотен у человека; у растений может быть различна в разных тканях). Считается, что одноцепочечный свободный 3'-конец в комплексе со специальными белками (TRF1 и TRF2) участвует в образовании теломерных петель. При этом свободный 3'-конец вытесняет одну из цепей ДНК, образуя петлю D (D-loop, где D от “displace” – *вытеснить, замещать*) и формирует участок тройного комплекса, а сама теломера образует теломерную петлю (t-loop).

*Слово легко запомнить через имя американской актрисы Элизабет Тэйлор (по-русски, Елизавета Хвостова).

**В цитологии, в отличие от молекулярной биологии, *теломеры* – это концевые участки хромосом, видимые в световой микроскоп, и охватывающие довольно большие районы (миллионы пар основай). На их важность в стабильности хромосом впервые обратили внимание в 1938 г. Барбара Мак Клинтон и Мёллер.

Транслакон. От лат. “trans” – *через, сквозь* и “locus” – *место*. Большой белковый каналный комплекс, расположенный в мембранах ЭПР. Место “заякоривания” рибосомы, связанной с SRP-частицей*, блокирующей рост полипептидной цепи. После связывания рибосомы с транслаконом происходит отделение SRP-частицы и синтезированный первичный пептид своей “сигнальной последовательностью” входит в канал транслакона. После этого синтез пептида возобновляется, и сигнальная последовательность вместе с растущим полипептидом оказывается внутри полости ЭПР.

*SRP-частица – узнающая сигнал частица (“*signal recognition particle*”), состоит из одной молекулы 7SLPHK и 6-ти различных полипептидных цепей. В секреторных белках на рибосомах, находящихся ещё в цитозоле, сначала синтезируется “сигнальная последовательность”, обогащённая гидрофобными аминокислотами (16–30 остатков), которая и узнаётся SRP-частицей.

Экзоны. От греч. “exo” – *вне, снаружи*. Кодировующие участки ДНК (фрагменты гена), которые в результате сплайсинга входят в состав информационных РНК. Первичный транскрипт содержит полную копию гена, включающую *экзоны* и *интроны*. В результате созревания (процессинга и сплайсинга) интроны удаляются, а экзоны ковалентно сшиваются, что приводит к образованию укороченной информационной РНК (иРНК). Разные гены сильно различаются по числу *экзонов*.

Эпигенетика. От греч. “epi” – *на, над* и генетика. Термин “эпигенетический” подразумевает, что кроме генетического уровня существует ещё один уровень наследственной информации, который оказывает решающее влияние на фенотип и здоровье организма*. Информация на эпигенетическом уровне обусловлена не генами (нуклеотидными последовательностями), а белковыми структурами и другими химическими соединениями, связанными с хромосомной (хроматиновой)

ДНК. Незначительные изменения в этих структурах приводят к изменениям экспрессии генов (подавлению одних и усилению других) без изменения нуклеотидной последовательности ДНК. Например, в раковой клетке эпигенетические структуры могут выключить гены-супрессоры (подавители) деления клетки и включить гены, побуждающие клетку к делению, что и приводит к неконтрольному делению клеток и образованию опухоли. Для некоторых типов рака такие аномалии уже известны и в отличие от мутаций они обратимы. Эпигенетические изменения могут носить наследственный характер.

*Эпигенетическими факторами объясняется появление через поколение определённых наследственных заболеваний в некоторых родословных. Предполагают, что многие заболевания от онкологических, до шизофрении и депрессивных синдромов обусловлены нарушениями на эпигенетическом уровне. Скорее всего, и механизмы старения реализуются на эпигенетическом уровне регуляции.

Сетков Николай Александрович, доктор биологических наук, профессор Сибирского Федерального Университета, гл. н. с. Красноярского научного центра СО РАН.