***Глава2.***

Никому ни секрет, что в каждой клетке каждого живого организма есть молекула ДНК, содержащая в себе информацию о строении всех белков организма. Каждый ген этой молекулы содержит информацию о первичном строении белков. Для синтеза белка происходит транскрипция гена в молекулу РНК, которая в свою очередь транслируется в белок. Но как белок, копирующий информацию из ДНК в РНК определяет, какой именно ген ему надо скопировать?

Обычная генетика не может дать ответа на этот вопрос. Здесь необходимо обратиться за помощью к эпигенетике, которая дословно переводится как «над-генетика». Это наука, изучающая эпигеном, который определяет специальность, назначение клетки, какой ген должен быть скопирован для синтеза белка, а какой- нет. При делении клетки эпигеном, так же, как и геном, наследуется, но их главное отличие в том, что первый подвержен внешним воздействиям и может меняться, реагируя на них, а следовательно, менять биохимию клетки, качество и специфику синтезируемых белков, не меняя при этом сам геном.

Для начала надо разобраться по подробнее, зачем нужен эпигеном, в чем его значение для организма?

*Значимость эпигенома*

На Земле живут организмы разного уровня организации, и не трудно догадаться, что человек устроен сложнее всех. Но чем это обуславливается? Почему мы сложнее, например, злаковых растений или любых других организмов?

Можно подумать, что все дело в количестве генов: чем больше генов, тем больше «монтажных схем» белков, следовательно, больше разных видов белков и, значит, сложнее организм. Вроде бы, все логично, но существует так называемый парадокс показателя С, который гласит, что нет никакой связи между количеством генов и сложностью организма. Это подтверждается уже известным количеством генов разных организмов: у человека около 22 тысяч генов, а у зерновых растений- около 60, но даже пятилетний ребенок без труда скажет, кто сложнее.

Раньше ученые думали, что все дело в повторяющихся генах и так называемой «мусорной ДНК»(это та часть ДНК, которая состоит не из генов. Многое из этой части генома вообще не изменилось в процессе эволюции, а это свидетельствует о большой важности данной структуры. Тем не менее, на протяжении многих лет ученые считали ее ненужной).

Опираясь на это, был сформулирован новый тезис, что сложность организма зависит только от количества тех кусков ДНК, которые несут в себе какую-либо информацию.

Именно после этого ученые и обнаружили, что генов у человека меньше, чем у злаковых растений и чуть больше, чем у круглого червя.

Отсюда возникает вопрос: Почему же человек сложнее организмов, у которых генов больше, чем у него? Что определяет сложность организмов?

На эти вопросы ответ может дать эпигенетика. Если у сложноорганизованного организма мало генов, то у него должна быть высокоразвитая генная регуляция: например, клетки, способные синтезировать несколько разных белков на основе одной «монтажной схемы». Для этого организму необходимы очень сложные системы генетической регуляции(как раз те системы, которые изучает эпигенетика). Именно это делает организм с меньшим количеством генов (например, человека) сложнее, чем организм (например, злаковое растение) с их большим количеством.

Отличным примером высокоразвитости человеческой генной регуляции является многообразие людей: геном разных типов людей различается абсолютно незначительно, но эти малейшие отличия очень сильно влияют на генную регуляцию и делают многообразие людей очень широким.

Для растений механизмы генной регуляции имеют не менее важное значение. У них они должны иметь очень высокую активность, так как, во-первых, при ухудшении природных условий, растения не могут, как животные, переместится в другое, более благоприятное место, но, тем не менее, им надо как-то выживать. Во-вторых, растения развиваются всю жизнь: на протяжении всей жизни они формируют новые почки, цветы, листья или корни. Что бы их сформировать, в образовательной ткани растения находятся эмбриональные стволовые клетки. Когда организму требуются какие-либо специализированные клетки, стволовые перепрограммируются под действием генной регуляции.

Из приведенных выше примеров, можно сделать вывод, что генная регуляция играет огромное значение в жизни организмов, она ничуть не менее важна, чем геном.

*Как внещняя среда влияет на эпигеном*

Остается вопрос: как внешняя среда влияет на эпигеном. Опыты Ренди Джертла на мышах доказывают, что чем моложе организм, тем больше его эпигеном подвержен воздействию (П. Ш.). Окружающая среда меняет его уже в утробе матери, но это не исключает его изменений на протяжении всей жизни организма.

Эти изменения на протяжении всей жизни хорошо видны на рисунке Уолдингтона, британского ученого 20 века. «Эпигенетический ланшафт»(так называется рисунок Уолдингтона) отлично отражает основные эпигенетические тезисы. Какие, станет понятно при описании рисунка.

 

На нем изображен рельеф с множеством долин и шар, катящийся по некоторым из них. То, по каким долинам пойдет шар, а по каким- нет зависит от внешних факторов окружающей среды. Как можно было догадаться, долины на рисунке- это возможные эпигеномы, а сам рельеф- это геном.

Уолдингтон утверждал, что чем старше мы становимся, тем (если провести аналогию с картинкой) шару сложнее переходить из одной долины в другую, следовательно, эпигеном организма все меньше и меньше меняется по мере старения.

Помимо основных эпигенетических тезисов, «Эпигенетический рельеф» так же отражает процесс митоз. Клетки делятся, образуя множество дочерних. Эти дочерние клетки могут обретать различные специализации в зависимости от внешних факторов. Важно отметить, что чем дальше дочерняя клетка образует еще одну дочернюю и еще одну дочернюю и так далее, тем меньше возможных эпигенетических «долин» остается у клетки.

*Эпигенетические механизмы на молекулярно-генетическом уровне*

Как было сказано ранее, эпигеном- это так называемый посредник между окружающей средой и организмом: он помогает живым существам приспособиться к внешним условиям, не задевая геном. Для этого существуют различные биохимические механизмы, а именно метильные группы, химические модификации белков, на которые наматывается ДНК и особые молекулы, напоминающие ДНК(1).

Важно отметить, что эти механизмы формируют долговременную память клетки. Причем эта память может сохраняться на протяжении нескольких поколений.(1) Из этого можно сделать вывод, что эпигеном может наследоваться (об этом будет подробнее рассказано позднее), но для лучшего понимания процессов его наследования, стоит немного подробнее разобраться с биохимическими структурами, которые его формируют.

1. Метильные группы

Метильные группы- это простейшие химические молекулы, формула которых CH3. ДНК-метилтранфераза вставляет их в участок ДНК и таким образом выключает определенные гены для считывания, и, следовательно, в клетке не могут быть синтезированы определенные белки. Если быть точнее, метильные группы могут прикрепляться только к цитозину, поэтому такие структуры характерны только для тех участков, где много цитозиновых оснований.(1)

1. Гистоны и их модификации

Как недавно стало известно, у белков есть «хвост»- начало или конец полипептидной цепи(1).

Другое, более известное утверждение, что ДНК наматывается на специальные «барабаны», состоящие из шарообразных белков, у которых так же есть хвосты разной длины. Такие белки называются гистонами.

Существует целый ряд белков(в частности ферментов), которые воздействуют на гистоны: присоединяют или забирают с них различные химические структуры и таким образом воздействуют на гены.

1. РНК-интерференция

РНК-интерференция- это «метод контроля активности генов»(1). Это сложный биохимический процесс, который, в результате, не позволяет синтезировать белок из определенных генов.

В этом процессе участвуют специальный белок дайсер, двухцепочечная микро-РНК, мультибелковый комплекс RISC и матричная РНК. В результате их взаимодействий цепочка РНК, скопировавшая нежелательный для считывания ген, рассыпается на нуклеотиды.

Примечание: данные структуры пока еще плохо исследованы(1); процессы в этом разделе описаны крайне неподробно.

*Эпигенетические исследования*

С работой эпигенетических механизмов на молекулярно- генетическом уровне вроде бы, поверхностно, но понятно. Остается вопрос: может ли все это повлиять на повседневную жизнь различных организмов и, в частности, человека?

Ответ могут дать эпигенетические исследования, проводимые, в основном на животных и человеке. Ниже приведены некоторые из них.

1. Исследования на животных
2. Медоносные пчелы

Отличный пример различий у особей одного вида демонстрируют медоносные пчелы женского пола. У них одинаковый геном, даже рождаются они абсолютно одинаковыми. Различий в образе жизни и питании нет первые три дня, тем не менее, большей части предстоит стать рабочими, а меньшей- матками. На третий день у будущих рабочих изменяется рацион питания. Пчелы-«няньки» прекращают давать им маточное молочко, которое раньше давали всем личинкам. В отличие от них, у будущих маток это молочко- единственное питание на первых стадиях развития. В нем есть вещества, которых нет в питании обычных рабочих пчел.

В 2008 году австрийские исследователи из Канберрского университета поняли, что все дело в эпигенетике. Они в лабораторных условиях воздействовали метильными группами на ДНК. У одной группы личинок (около 1/3 особей) они увеличили количество вещества, которое прикрепляет метильные группы к ДНК, а у других- уменьшили(около 2/3 особей), таким образом воздействуя на степень отключения генов.(2) При этом им давали одинаковую еду. В результате ученые получили около 2/3 пчел-маток и около 1/3 рабочих. Из этого они сделали вывод, что вещества, содержащиеся в маточном молочке (которым пчелы-«няньки» в природе кормят будущих маток), могут отрывать метильные группы от ДНК, и таким образом личинка превращается в матку. Как говорят сами австрийские ученые, «эпигенетический контроль развития пчелиных маток- одно из лучших до сих пор обнаруженных свидетельств, что питание организма может перепрограммировать его геном»(2).

1. б
2. Исследования на человеке
3. Близнецы

Общеизвестный факт, что внешне однояйцевые близнецы очень сильно похожи друг на друга. Но что насчет их здоровья?

Возьмем, например, однояйцевых близнецов из Дании: Лиззи Йэгер и Кэте Бурлунд. Им 81 год. Внешне они похожи, но основное различие между ними- это состояние их здоровья. Лиззи абсолютно здорова, а у Кэте сахарный диабет. Эти женщины участвуют в эпигенетических экспериментах, которые проводят в Дании. Их цель (так же, подобные эксперименты проводят в других странах(2)) понять, увеличивается ли количество различий между близнецами с годами (2).

В одном из таких исследований, проводимом Марио Фрага и международной компанией ученых в Мадриде, были взяты и проанализированы срезы тканей 40 пар однояйцевых близнецов в возрасте от 3 до 74 лет (2). Исследования показали, что в геноме у парных близнецов нет различий, но они присутствуют в эпигеноме: у них разная степень метилирования ДНК. Причем эта разница увеличивается с возрастом: у трехлетних близнецов она выражена меньше, чем у 74-х летних. Из этого ученые сделали вывод, что эпигеном действительно подвержен влиянию окружающей среды, он служит посредником между ней и геномом (2).

1. б

*Наследование эпигенома*

Знакомясь со струкрурой эпигенома, возникает вопрос: можен ли он наследоваться так же, как геном? Оказывается, что да (П. Ш.).

Ситуация наследования эпигенома будет различной у животных и растений. Это обуславливается различиями в формировании половых клеток: у животных они почти в самом начале существования организма обособляются от остальных клеток, тканей и органов (например, печени), и, следовательно, как считал Вейсман, не могут наследовать эпигеном (правда вместо термина эпигеном, он употреблял выражение «приобретенные признаки») соматических клеток. Это явление было названо барьером Вейсмана, но недавние эпигенетические исследования доказывают, что он не всегда существует (Например, исследование потомков людей, переживших голодную зиму в Нидерландах).

У растений же половые клетки формируются из других клеток, входящих в состав различных тканей. Именно поэтому растения обладают способностью передавать свой эпигеном потомству. Это еще раз доказывает его важность для них.

Возникает вопрос: как же обстоит дело с человеком?

Эмма Уайтлоу, например, считает, что человек может наследовать эпигеном. Она объясняет это тем, что наши хромосомы, часть которых мы передаем по наследству, больше чем на половину состоят из субстанции, функции которой еще не определены.

Тем не менее, как считает генетик Йорн Вальтер, даже если в половых клетках есть эпигеном, то сразу после оплодотворения в яйцеклетке происходит «перепрограммирование»: в результате этого процесса могут включится ранее отключенные гены, и выключится ранее включенные. Механизмы этого процесса пока не исследованы. Тек же ученый утверждает, что «перепрограммирование» на ранней стадии развития организма позволяет ему правильно расти дальше, не обременяясь эпигеномом родителей. Тем не менее, эпигеном или его фрагменты все же сохраняются в клеточной памяти организма.