

В.Ф.Писаренко

*Посвящаю моей жене, Нине, которая
когда-то учила меня основам генетики*

Генетика человека

Предисловие

Раскрытие строения генома человека — событие столь же ключевое для истории человечества, как открытие электричества, атомной энергии, изобретение радио и телефонной связи и компьютеров. Как сказал известный биолог Майкл Декстер, определение полной структуры генома человека, полученное в результате выполнения международного научного проекта «Геном Человека» (1990-2003), представляет собой одно из величайших достижений человечества, которое превосходит по своему значению высадку человека на Луне. А полный текст, записанный в геноме человека, иногда даже называют несколько возвышенно Энциклопедией жизни.

Итак, на рубеже третьего тысячелетия человечество наконец-то раскрыло одну из важнейших для него тайн — структуру генома *Homo sapiens* (человека разумного). Однако бурное развитие современной биологии сделало ее малодоступной для неспециалистов. В этой связи, несмотря на гигантские научные успехи, мистика и суеверия не только продолжают существовать в современном обществе, но даже прогрессируют. Хотелось бы надеяться, что этот текст хотя бы в небольшой мере поможет закрыть имеющийся пробел в понимании сути и значения последних достижений ученых. ***Он предназначен не для узких специалистов, а для самой широкой аудитории.*** Более подробные сведения о генетике и геноме человека можно найти в литературе, указанной в конце текста. Молодым людям, вступающим в XXI век, необходимо знать, на каком этапе находится наука о структуре и функциях генома человека. Это важно не только с сугубо утилитарных, медицинских позиций (хотя и этот аспект крайне важен), но и с позиций общечеловеческих. Ибо всякое эпохальное открытие науки (а именно таковым и является расшифровка генома человека) до недавнего времени использовалось не только во благо, но и во вред человечеству (печальный пример тому - открытие расщепления ядра урана, породившее атомную бомбу). Неразумные эксперименты с геномом человека могут привести к еще более страшным последствиям. Уберечь генофонд человечества, всячески оберегая его от рискованных вмешательств, и при этом извлечь максимальную выгоду из уже полученной бесценной информации в плане диагностики, профилактики и лечения многих тысяч наследственно обусловленных недугов - вот задача, которую ставят сейчас перед собой ученые.

Содержание

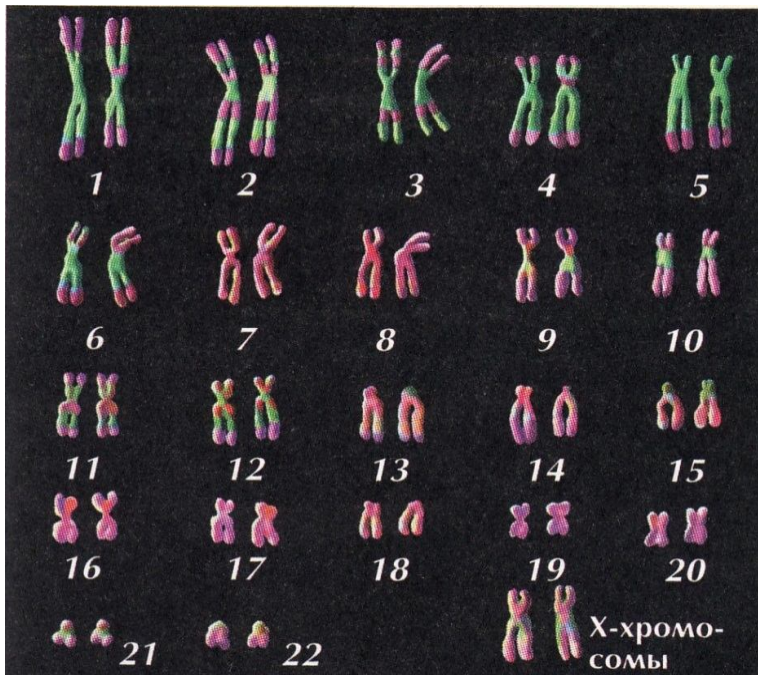
Предисловие.....	1
Хромосомы.....	3
ДНК.....	4
Молекулы ДНК – хранилище наследственной информации, передаваемой поколениям!.....	6
Кодирование аминокислот.....	8
Белки.....	9
Гены.....	12
«Бессмертие» генов.....	13
Аллели, доминантные и рецессивные признаки.....	13
Грегор Иоганн Мендель (1822-1884).....	14
Исключения из общих правил механизма наследственности человека.....	17
Мальчик или девочка?.....	17
Группы крови.....	18
Половые хромосомы.....	20
Гемофилия.....	21
«Точечные» отличия ДНК индивидуумов – снипсы.....	23
Клонирование.....	25
Гены и развитие организма.....	29
Эмбриональное развитие в общих чертах, стволовые клетки.....	30
Формирование организма из зародышевой клетки.....	30
ДНК-овый текст вместо отпечатков пальцев (генная дактилоскопия).....	32
Социально-этические аспекты клонирования.....	35
Законодательство о клонировании человека.....	35
Генная диагностика.....	36
«Ремонт» генов, генная терапия.....	37
Проблема долголетия. Смерть и бессмертие в наших генах?.....	39
Трансгенез, генетически модифицированные объекты.....	45
Генетически модифицированные продукты – ГМП.....	47
Мутации.....	49
«Молекулярные генетические часы».....	53
Поиск родственников генными методами по останкам (палеогеномика).....	54
«Адам» и «Ева».....	56
Датировка эволюции биологического вида Homo Sapiens.....	59
Закончена ли эволюция человека?.....	61
История, записанная в нашем геноме (этногеномика).....	63
Волны миграций человека по планете.....	65
По «генетическому следу».....	67
Геном человека.....	68
Что такое геном и зачем он нужен?.....	68
Что такое проект «Геном Человека» (Human Genome Project – HGP)?.....	69
Нуклеотиды генома расшифрованы. Что дальше?.....	70
Евгеника.....	71
Этические аспекты генной медицины.....	72
Этические аспекты клонирования человека.....	73
Личный генетический паспорт.....	76
Борьба с дефектной наследственностью.....	77
Болезнь Альцгеймера.....	78
Рак - проблема проблем, онкогеномика.....	79
Прививки против вируса папилломы, ведущего к раку шейки матки.....	82

Ген устойчивости к СПИДу.....	84
Медико-генетические консультации.....	85
Гены и поведение, психогеномика.....	86
Все ли в нас зависит от генома? Геном и окружающая среда.....	89
Близнецы.....	89
Гомосексуализм – это болезнь?.....	92
Генетическое оружие.....	92
Из Всемирной декларации ЮНЕСКО о геноме человека и правах человека.....	93
Перспективы и прогноз.....	94
Будущее «Генома человека».....	95
Эпилог.....	97
Литература.....	97
Некоторые специальные термины, используемые в тексте.....	98

Хромосомы

Тело человека состоит из 10^{14} клеток! Человеческий организм есть государство клеток. Клетки бывают очень разные: клетки костей, клетки различных тканей, клетки кожи, разнообразные клетки крови и т.д. некоторые простейшие микроорганизмы состоят из одной клетки, но у человека их очень много. Основные элементы клетки: ядро, цитоплазма и оболочка. Ядро содержит **хромосомы** (хромосома – окрашенное тело). У разных растений и живых организмов различное число хромосом. У человека их 23 пары, т.е. 46 штук: 23 от папы и 23 от мамы; 22 пары обычных (неполовых) хромосом и одна пара, «заведующая» полом организма (на приводимом ниже рисунке это пара X-хромосом, определяющая женский пол). Хромосомы нумеруют по их размеру. Заметим,

что у коровы имеется 120 хромосом, у мыши 40.



В каждой клетке есть «полная документация» обо всём организме (о всех клетках и о том, как надо «строить» разные органы и весь организм), вся наследственная информация. Такая информация для каждой конкретной клетки явно избыточна (клетка выполняет лишь свою «узко специализированную» работу), но так неэкономно устроен живой организм. Эта информация содержится в хромосомах. По этой причине

мы можем В ПРИНЦИПЕ воссоздать организм человека (сделать его **клон**, т.к. в полном

наборе хромосом имеется ВСЯ наследственная информация), имея одну любую клетку организма, хотя сегодня нельзя считать эту задачу полностью решенной практически, имеются и другие трудности в этой проблеме, о них мы поговорим ниже. Хромосомы в отдельных клетках при благоприятных условиях могут сохраняться долго (до 10 тысяч лет и более), хотя сам организм уже может погибнуть. Поэтому, есть теоретическая надежда создать клон мамонта из каких-нибудь останков мамонта, в которых уцелел полный набор хромосом.

Работы по определению структуры ДНК вели четыре группы, возглавляемые новозеландцем **Морис Уилкинсом (1916-2004)**, англичанкой **Розалиндой Франклин (1920-1958)**, англичанином **Френсисом Криком (1916-2004)** и американцем **Джеймсом Уотсоном (р.1928)**. Открытие века было опубликовано в трех статьях, которые появились одновременно в журнале Nature 25 апреля 1953 года:

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

Watson J.D. and Crick F.H.C.

Nature **171**, 737-738

Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids

Wilkins M.H.F., A.R. Stokes A.R. & Wilson, H.R.

Nature **171**, 738-740

Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate

Franklin R. and Gosling R.G.

Nature **171**, 740-741

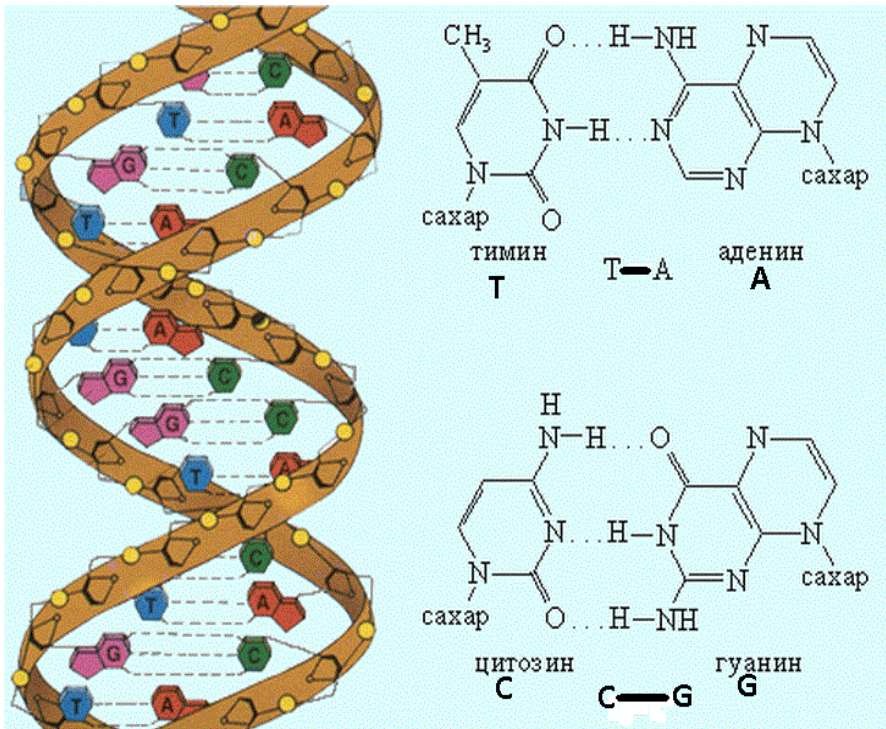
В этих статьях были выявлены основы строения ДНК в виде двойной спирали. Уотсон, Крик и Уилкинс получили за это открытие в 1962 году Нобелевскую премию, а Франклин умерла за 4 года до этого от рака, полученного при работе с рентгеновскими лучами. История открытия была непростой и изобиловала сложными ситуациями, описанию которых посвящена большая литература. Как пишет Питер Эткинз, «Это была история надувательства, соперничества, напористости, рвения, враждебности, трагедий, женоненавистничества, мошеннических трюков, в большей мере, чем можно вообразить.» Наследственная информация химически записана в хромосомах, но как?

ДНК

В хромосомах имеются длинные молекулы **дезоксирибонуклеиновой кислоты – знаменитой ДНК**. Молекула ДНК подобна длинной **двойной** скрученной нити (DOUBLE HELIX – двойная спираль). Каждая нить построена попеременно из молекул сахара-рибозы (близкой родственницы глюкозы; из рибозы удалён один атом кислорода, поэтому «дезокси...») и фосфатных групп. Нить соединена со своей парной нитью «перемычкой», состоящей из двух **нуклеотидных оснований**. Их называют **нуклеотидами**. В ДНК встречаются только 4 фундаментальных основания:

Аденин - А; Гуанин - G; Цитозин - С; Тимин - Т

При этом в перемычках **A** соединяется только с **T**, а **G** только с **C**. Таким образом, если на одной нити идёт последовательность ...**ААСТG**..., то на этих же местах в другой нити должны идти основания ...**ТТGАС**...

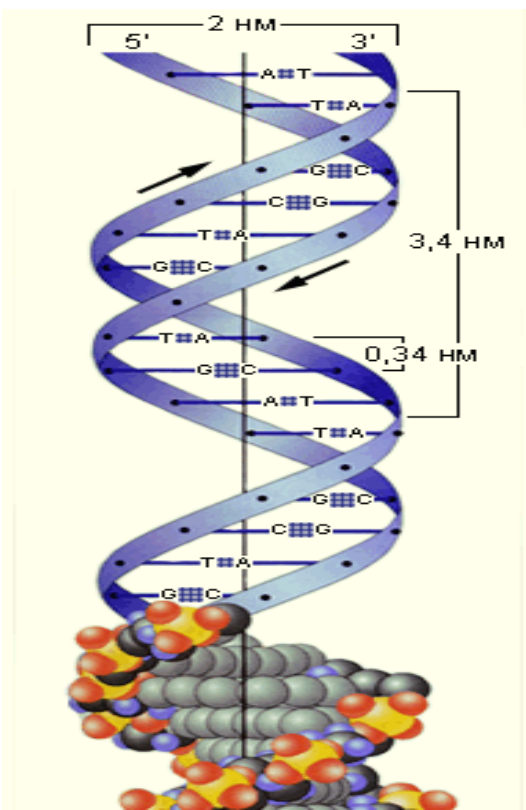


Нуклеотиды состоят примерно из десятка атомов азота, водорода, кислорода, углерода. Последовательность этих нуклеотидов прикреплена к сахарным и фосфатным группам, образующим основу нити ДНК. Последовательность пар нуклеотидов в ДНК нерегулярна, но сами пары уложены в молекуле как в кристалле. Это дало основание характеризовать

молекулу ДНК как *линейный аperiодический кристалл*. Этот кристалл многократно скручивается, из-за чего даже самая длинная молекула ДНК длиной в 8 см укладывается в крошечном ядре размером в тысячи раз меньше.

В перемычках основания соединены «слабо» (водородная связь), а к нитям они присоединены «крепко». Поэтому «легко оторвать» одну нить от другой, при этом на одной из нитей последовательность оснований будет однозначно соответствовать последовательности на другой по правилу $A \leftrightarrow T$; $G \leftrightarrow C$. Используя это свойство,

можно будет копировать нити. Предположим, что благодаря каким-то причинам двойная нить ДНК разделилась на две отдельные, а в клетке имеется «запас» всевозможных нуклеотидных оснований, которые могут присоединяться к каждой из отделившихся нитей. Из-за того, что при этом всегда сохраняется правило $A \leftrightarrow T$; $G \leftrightarrow C$, на каждой из нитей появится её точная «отраженная» копия. Таким способом осуществляется репродуцирование – важнейшее свойство живых организмов. Весь процесс репродуцирования ДНК человека занимает всего 7–12 часов.



Число отдельных молекул ДНК в клетке равно числу хромосом. Длина такой молекулы в

наибольшей по размеру хромосоме 1 человека составляет около 8 см. Подобных гигантских полимеров пока не выявлено ни в природе, ни среди искусственно синтезированных химических соединений. При делении клетки молекула ДНК удваивается (реплицируется). Это происходит так. Специальные белки-ферменты расплетают двойную спираль ДНК и пристраивают к каждой из нитей её «двойника» в соответствии с правилом комплементарности $A \leftrightarrow T, C \leftrightarrow G$. Получаются две пары сплетенных нитей вместо исходной одной. Клетка делится пополам и каждая дочерняя клетка получает полный набор генетической информации, имевшийся в материнской клетке.

Самая длинная хромосома человека содержит примерно 245 000 000 пар оснований, а самая маленькая «всего» 50 000 000. В растянутом виде длина хромосомы человека может достигать 8 см, а суммарная длина всех хромосом – 2 метров. Т.к. тело взрослого человека состоит примерно из 10^{14} клеток, то общая длина молекул ДНК в организме достигает 10^{11} км, что в несколько сот раз превышает расстояние от Земли до Солнца! Вес ДНК составляет менее 1% от веса клетки.

Молекулы ДНК – хранилище наследственной информации, передаваемой поколениям!

Эта информация имеется в каждой клетке. Половые клетки человека, в отличие от клеток тела взрослого организма (соматических клеток), содержат не 2 набора «томов» ДНК-ового текста, а всего лишь один. Каждая отдельная хромосома сперматозоида отца и яйцеклетки матери состоят из случайно смешанных в разном сочетании различных «глав ДНК-ового текста» их родителей. Любая из хромосом, полученная нами от отца, образовалась в его семенниках незадолго до того, как мы были зачаты (сперматозоиды формируются в течение всей активной жизни мужчины). Ранее, за всю историю человечества, точно такой хромосомы никогда не существовало. Она оказалась результатом случайного перемешивания, происходящего при формировании половых клеток, последовательно образуясь из объединяющихся друг с другом участков хромосом предков со стороны отца. Также обстоит дело и с хромосомами яйцеклеток, за исключением того, что они все сразу формируются в организме нашей матери задолго до нашего рождения (почти сразу после рождения самой матери). В клетках процесс деления проходит по-разному у мужских и женских особей. Если у мужских особей в процессе сперматогенеза появляются *четыре сперматозоида*, то у женских особей в результате образуется только *одна яйцеклетка*. Яйцеклетка человека имеет около *0,1 мм в диаметре*, и при этом она *в 70 раз больше головки сперматозоида*. Функция сперматозоида — доставить свое ядро внутрь яйцеклетки, поэтому он такой небольшой. Яйцеклетке же еще предстоит превратиться в эмбрион, причем во время первых делений она не увеличивает свою массу, и в ней должен содержаться запас питательных веществ. Взрослый мужской организм ежедневно производит миллионы сперматозоидов, женский же — одну яйцеклетку за период приблизительно *28 дней*. Поэтому за все время жизни у женщины образуется *400—500 зрелых яйцеклеток*. Все клетки, способные образовывать яйцеклетки, — около 2 миллионов — уже содержатся в организме девочки при рождении. К наступлению половой зрелости количество этих клеток уменьшается до 300 тыс., и

лишь примерно 500 достигает стадии зрелой яйцеклетки. Во всех яйцеклетках содержится только X-хромосома, тогда как в половине сперматозоидов находится X-хромосома, а в другой половине — Y-хромосома. Это объясняет, почему мальчиков и девочек рождается примерно поровну: ведь если яйцеклетку оплодотворит сперматозоид с X-хромосомой, то получится женский зародыш XX, а если сперматозоид с Y-хромосомой, то мужской зародыш XY.

Сразу после зачатия будущий человек представляет собой всего одну клетку, наделенную одной исходной ДНК-овой библиотекой, содержащей 46 «томов» (23 пары хромосом). Среди 46 томов всегда 23 получены от отца, а другие 23 — от матери. Трудно себе представить, что зародыш каждого человека вместе со всей своей наследственной информацией когда-то весь состоял из одной оплодотворенной яйцеклетки, размером всего 0.1 мм! Тексты 23 отцовских и 23 материнских томов хотя и очень сходны в целом, тем не менее, отличаются в деталях. При каждом делении клетки содержащиеся в библиотеках тома ДНК-ового текста копируются, причем практически без ошибок. Организм взрослого человека состоит в среднем из 10^{14} клеток. В головном мозге и печени насчитывается примерно по 10 млрд. клеток, в иммунной системе — 300 млрд. клеток. В течение всей жизни человека во всех его клетках происходит около 10^{16} клеточных делений. Клеточный состав многих органов за 70 лет жизни обновляется несколько раз. И каждая из этих клеток (кроме половых) содержит одни и те же 46 томов ДНК-ового текста.

Можно считать, что 4 основания **A, C, G, T** являются «буквами», из которых составляются «слова», определяющие аминокислоты. Из аминокислот строятся белки, составляющие основу живых организмов. Во всех живых организмах используются *только 20 аминокислот*. Поскольку при этом используются только 4 основания, а нужно определить 20 разных аминокислот, слово должно иметь длину не менее 3-х. Из четырехбуквенного алфавита можно составить лишь 4 разных однобуквенных слова, из двух букв можно составить $4*4 = 16$ разных двухбуквенных слов, а из трех букв получаются $4*4*4 = 64$ разных трехбуквенных слова. Оказывается, что природа выбрала именно трёхбуквенные слова. В таком коде каждая тройка, например **GAG**, обозначает какую-то из 20 аминокислот (в данном случае глутаминовую кислоту). Мы видим, что трёхбуквенный код имеет некоторую избыточность, так как нужно закодировать 20 аминокислот, а разных слов имеется 64 штуки. Заметим, что кроме 20 аминокислот для кодирования аминокислот необходимо еще иметь слова, соответствующие началу и концу «фразы», состоящей из нескольких слов. Именно «фразами» (наборами слов) кодируются белки.

Полный генетический код был установлен по кусочкам к 1960 году. Он является избыточным: одной и той же аминокислоте в нем соответствуют иногда 2, 3 и даже 6 разных слов. 3 разных слова **TAA, TAG, TGA** соответствуют «границе фразы» (началу или концу). Заметим, что избыточность кода увеличивает его помехоустойчивость при случайной ошибке кодирования. Например, каждое из слов **CCT, CCC, CCA, CCG** кодирует одну и ту же аминокислоту, **пролин**, так что ошибка в последней букве несущественна. Важно заметить, что описанный *генетический словарь – един для всей живой природы*, включая растения, микробы и вирусы! Он был создан природой (отобран

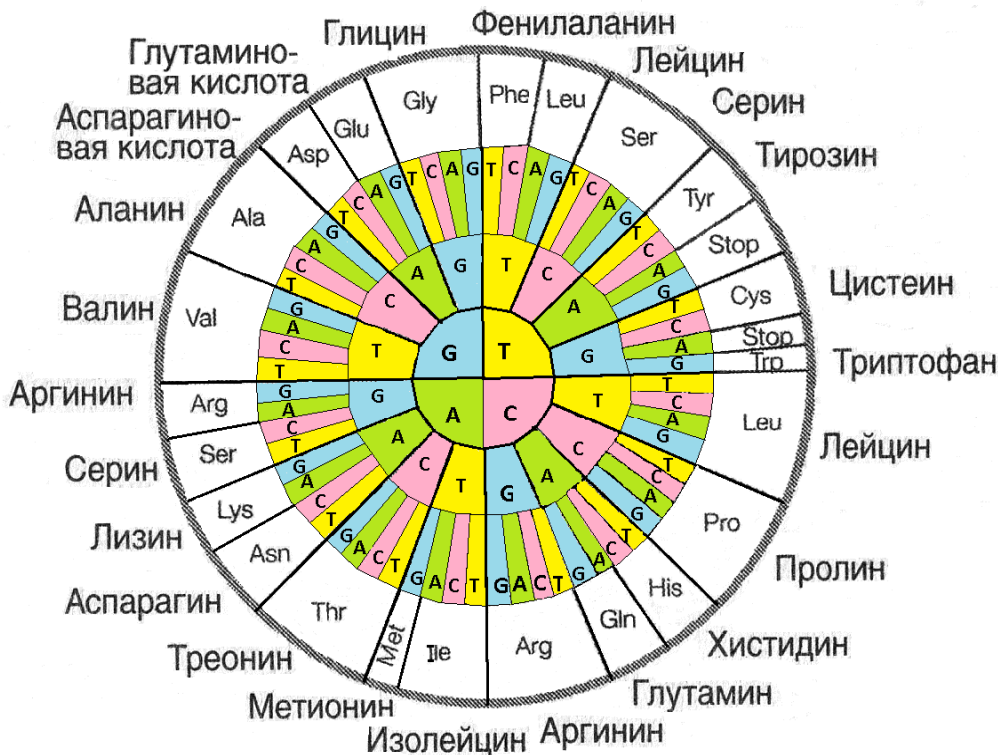
в ходе эволюции организмов) около 3-4-х миллиардов лет назад! Вот яркое свидетельство единства всей живой Природы на Земле!

Кодирование аминокислот

Генетический код можно изобразить в виде следующей диаграммы. Для определения аминокислоты, соответствующей, скажем, слову **CGA**, мы выбираем из центрального круга букву **C**, затем, идя по радиусу, из прилежащего к нему кольца выбираем букву **G** и затем из следующего кольца букву **A**: мы попадаем (по радиусу) в сектор **Arg** (аргинин). Все аминокислоты имеют обозначения, показанные внутри круга. Заметим, что некоторые аминокислоты встречаются более, чем в одном положении (лейцин, аргинин, серин) и что код существенно избыточен, особенно в третьей букве. Например, каждая из 6 троек **TCT**, **TCC**, **TCA**, **TCG**, **AGC**, **AGT** является кодом серина. Имеется 3 кода **TGA**, **TAG**, **TAA**, обозначающие границу фразы (Stop).

В «книге» нашего генома примерно **1 000 000 000** «слов» (**3 000 000 000** «букв»). Если считать, что буквы чередуются в книге генома «случайно», то объем информации всей книги, измеряемый двоичным логарифмом числа возможных комбинаций, равен $\log_2(4^{3\,000\,000\,000}) = \log_2(2^{2 \cdot 3\,000\,000\,000}) = 6\,000\,000\,000$ бит = $750\,000\,000$ байт = **750 Мегабайт**.

Таким образом, объем информации генома таков, что в недалеком будущем каждый сможет записать свой геном, закодированный нужным образом, на флэшку.



В ДНК содержится «проект построения» и функционирования всего организма. Но в каждый момент развития в любой из клеток нужна лишь часть этой информации. Необходимые «частичные инструкции» переписываются на более короткие, чем ДНК, молекулы **рибонуклеиновой кислоты (РНК)**. В РНК основание **Тимин** заменяется на основание **Урацил**, а дезоксирибоза на **рибозу** (отсюда название - РНК). Средняя по размеру молекула РНК содержит **10 000** нуклеотидов, самая длинная РНК человека содержит **2 000 000** нуклеотидов (молекула ДНК **3 000 000** нуклеотидов). Таким образом, молекула РНК «переписывает» только часть информации ДНК, нужную для данной «работы». РНК в отличие от ДНК не двуцепочечная, а **одноцепочечная**, она легко проходит через оболочку ядра в цитоплазму клетки. *Длину ДНК (или её фрагмента) обычно измеряют в единицах «пар нуклеотидов» (п.н.).*

Всю «молекулярную работу» в клетке осуществляют белки. «Переводчиками» с языка инструкций ДНК работают **рибосомы** – молекулярные «машины», в которых в строгом соответствии с последовательностью нуклеотидов в РНК синтезируются цепочки полимеров из аминокислот – белки. Таким образом, передача информации при построении белка идет по схеме:

ДНК → РНК → белок

Белки

Белки являются основными элементами, из которых состоят структуры живого организма: кости, мускулы, хрящи, ногти, волосы. Белки также выполняют функциональную, «управляющую» роль: таковы белки гемоглобина и белки бесчисленных ферментов, контролирующих процессы, образующие состояние «быть живым». Недаром Фридрих Энгельс сказал: «Жизнь – это формы существования белковых тел».

Белки выполняют самую разнообразную работу в клетке. В зависимости от этой работы различают:

- структурные белки (составляющие кости, мышцы, хрящи, кожу и другие ткани);
- ферменты, контролирующие протекание химических реакций;
- белки-транспортёры различных веществ;
- белки-«защитники» клетки;
- белки-ярылки (например, определяющие тканевую несовместимость у млекопитающих);
- белки, воспринимающие сигналы;
- белки, регулирующие работу генов.

В отличие от ДНК, имеющей однотипную, линейную структуру, белки по форме очень разнообразны: трехмерны, «ветвисты» и «извилисты». Многие белки напоминают своей структурой детские игрушки «паззлы», в которых одни элементы входят своими «выпуклостями» в «углубления» других элементов, образуя, таким образом, нужную фигуру. Структура и функции каждого белка зависят от последовательности составляющих его аминокислот. ***Спецификация всех белков организма – вот основная функция наследственного кода. В ДНК содержится своего рода «проектная документация» всех белков организма.***

Что представляют собой белки?

Белки – это длинные нити маленьких молекул, называемых аминокислотами. Белки всех живых организмов состоят только из 20 аминокислот, но имеется множество других аминокислот. Возможно, что жизнь на других планетах может быть построена из других аминокислот. Каждая аминокислота состоит из атомов углерода, водорода, кислорода, азота и других элементов. Она содержит до нескольких десятков таких атомов. Ее можно синтезировать.

Полная «экипировка» человеческого тела состоит примерно из **30 000 различных белков**. Самые короткие цепочки белка состоят примерно из двух десятков аминокислот, а самая длинная цепочка (белок мышц), содержит примерно **800 000 аминокислот, то есть, цепочку длиной 800 000, составленную из 20 различных аминокислот**.

Молекула ДНК как раз должна определять порядок этих аминокислот.

Таким образом, в наследственной кодирующей системе (в ДНК) имеется последовательность оснований ...ААТСГГГТТАССА..., а на выходе мы должны получить последовательность аминокислот («фразу»), составляющую нужный белок. Практически все, из чего состоит наш организм, от волос до гормонов, - это белки или продукты их химической активности. В свою очередь, каждый белок – это результат трансляции соответствующего гена. Все биохимические реакции в организме проходят под контролем особых белков – ферментов. Даже процессы копирования и сборки молекул ДНК и РНК находятся под контролем белков. Белки принимают участие в регулировании считывания генов. Можно сказать, что белки необходимы для копирования генов, а гены необходимы для копирования белков. Рецепты (гены) используются для приготовления «пищи» (белков), а пища нужна для написания новых экземпляров рецептов. Жизнь – это бесконечная череда преобразований двух типов химических соединений - белков и ДНК. От последовательности нуклеотидов в гене зависит последовательность аминокислот в белке. Перед кодирующей последовательностью нуклеотидов обычно расположены «регуляторные» последовательности, указывающие когда и с какой интенсивностью должен работать данный ген (т.е. соответствующий ему белок). Они «включают» и «выключают» переписывание генетической информации с молекулы ДНК на молекулы РНК. Молекулы РНК переходят сквозь оболочку ядра в цитоплазму и там участвуют в синтезе нужного белка.

Итак, информация, определяющая порядок аминокислот в белке, хранится в ДНК в виде ряда триплетных кодонов. Но как последовательность оснований ДНК превращается

в реальный продукт? Конечно, чертежи и схемы для строительства очень важны, но для построения здания требуется ряд сложных операций. ДНК хранится в хромосомах, располагающихся в ядре, а белки синтезируются в цитоплазме, в органеллах — *рибосомах*, которые покрывают мембраны эндоплазматической сети. Если ДНК содержит чертежи для строительства белков, а сама «стройка» располагается в цитоплазме, то как чертежи попадают на стройку? Это все равно, что получить важную формулу из редкой книги, которую не позволяют выносить из библиотеки. В этом случае нужно сделать фотокопию и принести фотокопию в мастерскую. Точно так же обстоит дело и в клетке. Копией служит РНК. Эндоплазматическая сеть клеток организмов состоит из мембран, обычно расположенных параллельно друг другу и покрытых крохотными частицами — рибосомами, которые и служат «фабриками» по производству белка.

Кроме белков, в нашем организме содержится большое количество других молекул: липидов, углеводов, разнообразных низкомолекулярных органических соединений. Но все-таки основу основ составляют именно белки. Они выполняют в клетках весьма разнообразные функции: одни служат строительными материалами клетки (структурные белки), другие выполняют функции ферментов, катализируя многочисленные клеточные химические реакции, третьи являются регуляторами процессов репликации, транскрипции и трансляции. Существуют еще транспортные белки, участвующие в транспортировке метаболитов в клетке, белки-гормоны, «хранилищные» белки, рецепторные, сократительные и др. Белки в клетке постоянно синтезируются и постоянно разрушаются (деградируют). Кроме того, в клетке они распределены между разными, относительно изолированными областями, окруженными мембранами, которые называются *органеллами*.

Важно также отметить, что в настоящий момент анализировать белки существенно труднее, чем гены. Если процесс секвенирования ДНК (процесс установления последовательности нуклеотидов, образующих ДНК) уже автоматизирован так, что «с ним справилась бы любая обезьяна», как едко заметил нобелевский лауреат Джеймс Уотсон, то методы анализа белков оказались гораздо более сложными. В далеком 1962 г. вместе с Уотсоном и Криком в Стокгольм были приглашены из Кембриджа Джон Кэндриу и Макс Перутц. Они были тогда удостоены Нобелевской премии по химии за впервые осуществленную расшифровку трехмерной структуры двух белков — миоглобина и гемоглобина, — ответственных за перенос кислорода в мышцах и эритроцитах соответственно. Даже в начале 1990-х годов расшифровка структуры каждого нового белка представляла значительные трудности. Каждый анализ занимал порой до десятка лет. Сейчас методы анализа белков значительно усовершенствованы. Однако до создания полного «каталога протеинов» ещё далеко.

Совокупность всех белков (протеинов) организма называют **протеом**. Этот термин был предложен в 1994 году австралийским исследователем Марком Уилкинсом. Исследование протеома — крупный международный научный проект. В 2001 году для работы над ним была создана международная Организация «Протеом человека» (Human Proteome Organization, HUPO). Особое внимание участников проекта вызывают белки крови, печени и головного мозга. Окончательных результатов этого нового грандиозного

исследования, конечно же, в ближайшие годы ожидать не приходится. Понадобится, видимо, много десятков лет, если не все новое столетие.

Гены во всех клетках всегда одни и те же, но вот белки, наоборот, постоянно меняются в зависимости от стадии развития клетки, возраста организма, состояния клетки и множества других обстоятельств. Поэтому можно сказать, что «протеом — понятие динамическое, «рабочее» а геном, напротив, - статическое, информационное.

Существуют автоматические синтезаторы простых белков, используемых в медицине и сельском хозяйстве. Синтезированы некоторые небольшие белки, например гормон инсулина и некоторые ферменты. Существуют также методы синтеза белков, копирующие природные процессы: синтезируют фрагменты нуклеиновых кислот, настроенных на получение определенных белков, затем эти фрагменты встраивают в живой организм (например, в бактерию), после чего этот организм начинает вырабатывать нужный белок. Таким способом сейчас получают значительные количества труднодоступных белков, а также их аналогов.

Гены

Ген – это участок ДНК, отвечающий за формирование одного или нескольких признаков: цвет глаз, группа крови, предрасположенность к тем или иным заболеваниям и др. В генах содержится «общий план» развития организма, определяющий свойства человека как биологического вида, а также множество индивидуальных особенностей конкретного организма. Поскольку хромосомы собраны в пары, в каждой паре данный ген относится к двум идентичным участкам: на отцовской хромосоме и на материнской хромосоме. Набор генов у всех людей практически одинаков, индивидуальные различия затрагивают очень малую часть генов. Поэтому можно говорить о геноме человека, как биологического вида. Но можно говорить и о геноме данного человека или группы людей (например, какой-нибудь народности). Индивидуальные различия конкретных геномов разных людей гораздо меньше, чем различия генома человека и генома, скажем, шимпанзе или других млекопитающих.

Полное число генов в геноме равно примерно 30 000. Самая длинная хромосома 1 содержит 2968 генов, самая короткая Y-хромосома – 231 ген. Средний размер гена человека составляет 30 000 нуклеотидов; самый длинный ген (кодирующий белок дистрофин) имеет 22 000 000 нуклеотидов; самый короткий – 21 нуклеотид.

У примитивных организмов, таких как бактерии, гены занимают 80-90% всей ДНК. У человека на гены приходится всего лишь около 2% . Остальные участки ДНК содержат информацию о том, в каком порядке должны включаться гены или же просто являются неиспользуемым «балластом», оставшимся от прошлой истории жизни организма. Если сравнить ДНК с книгой, то она была бы очень необычна: 98 страниц из каждых 100 содержали бы «в разбросанном виде» инструкции о том, как читать следующие 2 страницы! Впрочем, может быть, «балласт» выполняет какие-то пока неизвестные нам функции.

«Бессмертие» генов

В зародыше, образуемом в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки, материнские и отцовские гены смешиваются и перетасовываются в разных сочетаниях. Это происходит в результате того, что хромосомы не остаются неизменными в поколениях — они вступают во взаимодействие со своей случайно встреченной парой, обмениваясь с ней материалом. Такой процесс получил название *рекомбинации*. И следующему поколению достается уже *гибридная* хромосома. Далее в ряду поколений пути генов постоянно пересекаются и расходятся. В результате слияния уникальной яйцеклетки с уникальным сперматозоидом и возникает уникальный во всех отношениях геном. И в этом смысле все мы уникамы. ***Каждый человеческий индивид хранит уникальную генетическую информацию, состоящую из случайной комбинации разных вариантов генов своих предков.***

Отдельный ген можно рассматривать как единицу, продолжающую существовать в ряду многочисленных поколений. И в этом смысле ген бессмертен! Существует даже такая оригинальная точка зрения, что не сами люди, а их гены «правят миром», а каждый конкретный живой организм служит лишь «временным прибежищем» для них. Эта (не бесспорная!) мысль принадлежит Ричарду Докинзу, автору книги «Эгоистичный ген». По его мнению, гены практически бессмертны в отличие от живых организмов, в которых они существуют. Некоторым генам десятки и даже сотни миллионов лет. Гены, пользуясь терминологией Докинза, «делают все возможное», чтобы выжить. Приспосабливаются к жаре и холоду, выбирая себе местечко получше, мигрируют с помощью человека из региона в регион и вступают в новые комбинации, эгоистично заботясь лишь о своем выживании в эволюционном процессе. Человек оказался довольно непоседливым «хозяином». За тысячи лет он сильно исколесил мир, распространяя свое присутствие, влияние и свою «начинку» — гены. Такая точка зрения далеко не бесспорна, скорее, гены похожи не на эгоистов, а на трудоголиков. Имеются гены — «сторожа», гены — «дворники», гены — «повара» и гены — «домоправители». Обеспечивая свое существование, они обеспечивают и наше существование. Следует помнить, что гены содержат лишь «общий план» активной жизни клеток, а сама жизнь определяется в конечном итоге белками.

Аллели, доминантные и рецессивные признаки

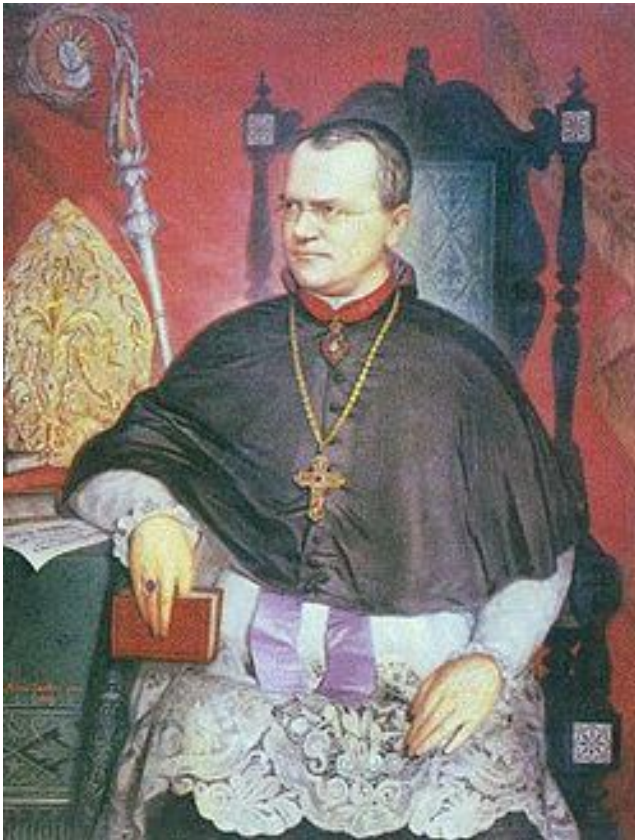
Цвет глаз — это морфологический признак, зависящий от наличия некоторого фермента в клетках радужной оболочки глаза, что определяется в первую очередь соответствующим геном. Глаза бывают карими, серыми или голубыми. Этим разным цветам соответствуют разные состояния гена цвета глаз. Разные варианты состояния гена называются *аллелями* (альтернативными формами).

Как уже говорилось выше, гомологичные (однотипные) хромосомы (кроме тех, которые отвечают за пол) существуют парами: от отца и от матери. При этом аллели гена цвета глаз у отца и у матери могут совпадать, а могут и не совпадать. Если аллели совпадают, то у ребёнка будут глаза, совпадающие по цвету с глазами родителей. А если

разные? Оказывается, что карий цвет всегда «подавляет» голубой. Такое подавление в генетике называется **доминированием**, а соответствующий признак и соответствующий ему аллель (карий цвет глаз) - **доминантным**. Более слабый признак называется **рецессивным** (в нашем примере, голубой цвет глаз). Доминантные и рецессивные признаки гороха изучал Грегор Мендель (1822-1884) в XIX веке, когда о природе наследственности было почти ничего неизвестно.

Грегор Иоганн Мендель (1822-1884)

Австрийский священник и ботаник Грегор Иоганн Мендель родился 22 июля 1822 года в Хайзендорфе, Австро-Венгерская империя. Ещё в детстве он начал проявлять интерес к изучению растений и окружающей среды. 1851-1853 годы Мендель провел в Университете Вены, где изучал физику, химию, зоологию, ботанику и математику. В 1868 году Иоганн Мендель стал аббатом монастыря в Брюнне. Свои эксперименты, которые, в конце концов, привели к сенсационному открытию законов генетики, Мендель проводил в своем маленьком приходском саду.



Первоначально Грегор Мендель ставил опыты на простых горошинах. Мендель пришел к выводу, что некоторые свойства (Мендель называл их «характеры», например, цвет цветков или сморщенность семян гороха) конкретного растения появляются не просто «из воздуха», а зависят от «характеров родителей», причем эту зависимость можно статистически охарактеризовать простым целочисленным отношением. Мендель пришел к выводу, что «характеры» потомков (теперь вместо слова «характер» используют слово «признак») наследуются через какие-то дискретные «элементы» родителей. Эти «элементы» впоследствии получили название генов (такое название предложил в 1909 году датский биолог Вильгельм Иогансен). Таким образом,

Мендель ввел идею «дискретной» наследственности, которая потом блестяще реализовалась. В отличие от своих предшественников, пытавшихся непрерывно проследить наследование какого-то признака организма, Мендель представлял это явление как результат взаимодействия нескольких простых, дискретных факторов. Можно сказать, что Мендель «квантовал» наследственность, точно так же, как Планк квантовал энергию частиц.

В 1866 году вышла книга Менделя "Versuche über Pflanzenhybriden" ("Эксперименты с растительными гибридами"). Однако, современники не оценили революционность открытий скромного священника из Брюнна. Сам Мендель после неудачных попыток получить аналогичные результаты при скрещивании других растений прекратил опыты и до конца жизни занимался садоводством, пчеловодством. 6 января 1884 года отца Грегора (Иоганна Менделя) не стало. Он похоронен в родном Брюнне. Слава великого ученого пришла к Менделю уже после смерти, когда подобные его экспериментам опыты в 1900 году были независимо проведены тремя европейскими ботаниками, которые пришли к аналогичным с Менделем результатам.

Эксперименты Менделя

Мендель изучал, как наследуются отдельные признаки растений. Он выбрал из всех признаков только альтернативные — такие, которые имели два чётко различающихся варианта (например, белые и красные цветки; желтые и зеленые или же гладкие и морщинистые семена гороха и т. п.). Для описания таких взаимоисключающих форм одного признака, определяющих альтернативные варианты развития организма, ввели понятие *аллелей* (альтернативных форм).

Аллели — это различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) парных хромосом. Аллели определяют варианты развития одного и того же признака. Следует заметить, что термины "аллель" и "ген" часто употребляют как синонимы, хотя аллель логичнее считать одной из структурных форм данного гена.

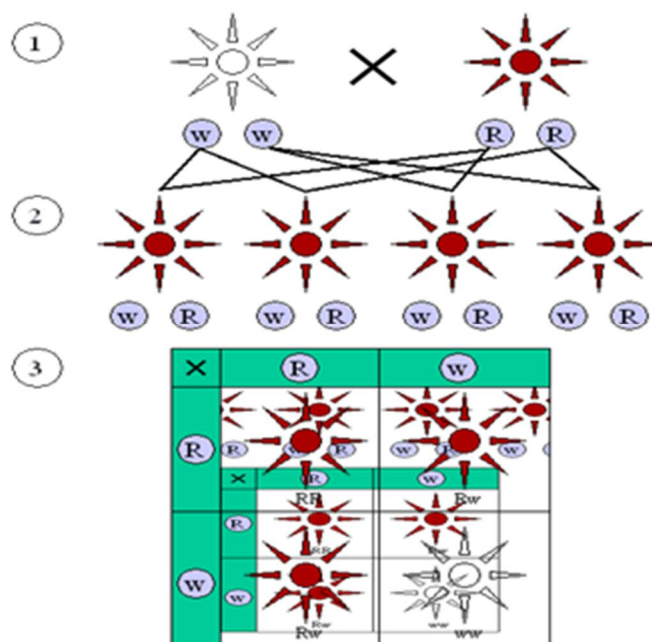
Мендель провёл масштабный эксперимент. Им было получено от семеноводческих фирм 34 сорта гороха, из которых он отобрал 22 «чистых» (не дающих расщепления по изучаемым признакам при самоопылении) сорта. Затем он проводил искусственное скрещивание сортов, а полученные гибриды скрещивал между собой. Он изучил наследование семи признаков, изучив в общей сложности около 20 000 гибридов второго поколения.

В опытах по наследованию цвета одна чистая линия имела цветки красного цвета, а другая — белого цвета. Растения с белыми цветками, имеющие в каждой паре хромосом на месте гена цвета *рецессивный* аллель **w**, искусственно скрещивались с растениями с красными цветками, имеющими в каждой паре хромосом на месте гена цвета *доминантный* аллель **R**. Оказалось, что у всех растений-потомков первого поколения цветы красные (они имели генотип **Rw** или **wR**). Проявление у гибридов признака только одного из родителей Мендель назвал *доминированием*. При самоопылении растений первого поколения примерно у 1/4 растений второго поколения появились белые цветки (генотип **ww**) и примерно у 3/4 растений были красные цветки (генотипы **RR**, **Rw** и **wR**). Таким образом, отношение числа потомков с красными цветками к числу потомков второго поколения с белыми цветками оказалось очень близким к 3:1. Это соответствовало равновероятному появлению потомков с генотипами (**RR**, **Rw**, **wR**, **ww**). Первые три генотипа (**RR**, **Rw**, **wR**) давали красные цветки, а генотип **ww** — белые.

Рецессивный признак у гибридов первого поколения не исчезает, а только подавляется и проявляется во втором гибридном поколении. В другом аналогичном опыте Мендель скрещивал с помощью искусственного опыления чистые линии гороха с гладкими

семенами и гороха со сморщенными семенами. В первом поколении все потомки имели гладкие семена (аллель гладкости – доминантный). Во втором поколении при самоопылении Мендель получил 7324 горошины. Из них 5474 оказались гладкими и 1850 - морщинистыми. Отношение 5474/1850 равно 2.9589..., что весьма близко к 3:1. Мендель не раз повторял эти опыты, использовал другие признаки.

Закон Менделя: При скрещивании двух организмов, относящихся к разным чистым линиям и отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных проявлений признака, всё первое поколение гибридов окажется единообразным и будет нести проявление признака одного из родителей. Этот закон также известен как «закон доминирования признаков». Итак, гибриды первого поколения всегда единообразны по данному признаку и приобретают признак одного из родителей. Этот признак (более сильный, доминантный), всегда подавлял другой (рецессивный).



В современной интерпретации основные положения Менделевской теории наследственности можно сформулировать так:

- За наследственные признаки отвечают дискретные (отдельные, не смешивающиеся) наследственные факторы — гены (термин «ген» предложен в 1909 г. В.Иогансеном)
- Каждый диплоидный организм содержит пару аллелей данного гена, отвечающих за данный признак; один из них получен от отца, другой — от матери.
- Наследственные факторы передаются потомкам через половые клетки. При формировании половых клеток в каждую из них попадает только по одному аллелю из каждой пары.

В соответствии с законами Менделя наследуются только моногенные признаки. Если за фенотипический признак отвечает более одного гена (а таких признаков большинство), он имеет более сложный характер наследования.

Изложенные выше правила функционирования наследственного механизма человека на самом деле соблюдаются не всегда, а лишь в подавляющем большинстве случаев. Мы об этом не говорили, чтобы не усложнять изложение материала. Ниже мы перечисляем самые важные исключения из общих правил.

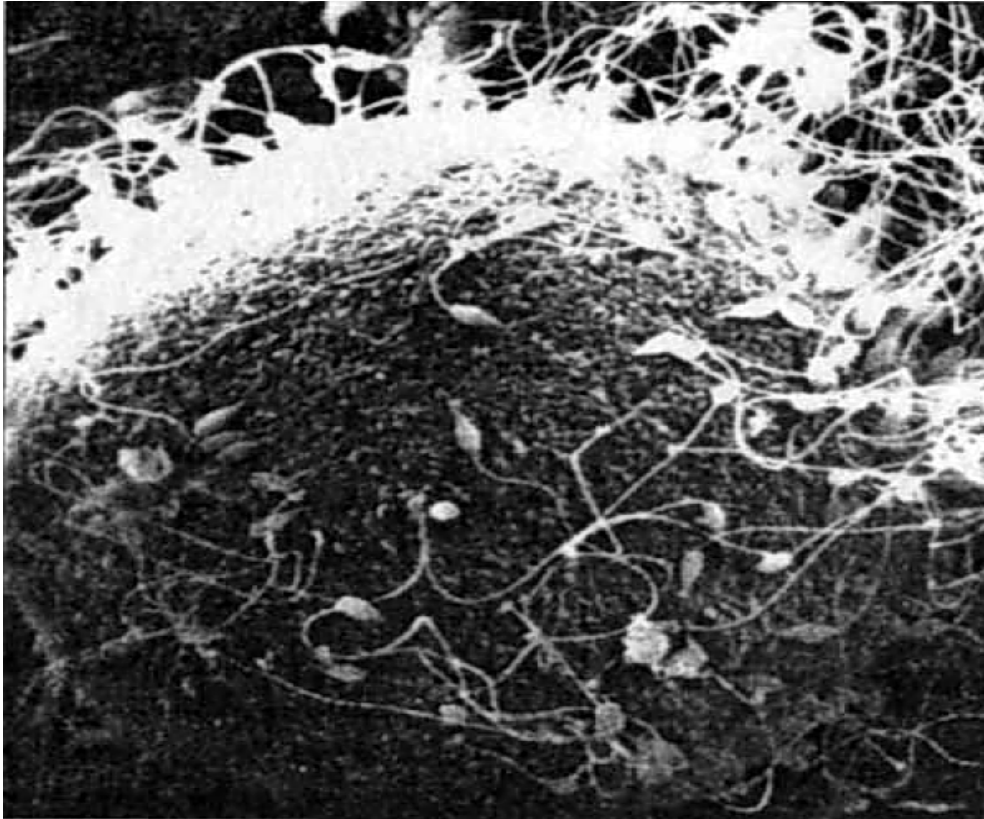
Исключения из общих правил механизма наследственности человека

1. Не все гены человека находятся в его 23 хромосомах. Очень небольшая часть генов содержится внутри микроскопических клеточных включений, называемых **митохондриями**. В каждой клетке имеется примерно 1000 митохондрий, каждая из которых содержит около десятка кольцевых хромосом. Митохондриальные гены унаследованы еще с тех времен, когда митохондрии были самостоятельно живущими организмами.
2. Не все гены кодируют белки. Конечными продуктами некоторых генов являются молекулы РНК.
3. Не всеми биохимическими реакциями в клетке управляют белки. В некоторых реакциях роль катализатора исполняют молекулы РНК.
4. Не все белки кодируются одним геном. В построении некоторых белков участвуют несколько генов. И наоборот, один ген может кодировать несколько белков при использовании механизма альтернативного сплайсинга информационной РНК.
5. Не все фрагменты ДНК являются частями генов. Имеются случайные или повторяющиеся последовательности нуклеотидов, которые никогда не участвуют в процессе выработки белков. Такие участки ДНК называются **бессмысленными** или **эгоистичными**.

Мальчик или девочка?

Как мы уже упоминали, вопросами пола «заведует» 23-я пара хромосом. Хромосомы этой пары могут иметь две формы, обозначаемые X и Y. Y-хромосома короче X-хромосомы. Женская яйцеклетка всегда несёт X-хромосому, мужской сперматозоид несёт либо X-хромосому, либо Y-хромосому, причем количество тех и других в мужской сперме примерно одинаково. Слияние яйцеклетки и одного из сперматозоидов даёт начало новой жизни. Если сперматозоид доставил в яйцеклетку X-хромосому, то у зародыша образуется пара хромосом XX и он имеет женский пол. Если же сперматозоид принёс Y-хромосому, то зародыш имеет пару хромосом XY и его пол – мужской. Иногда случается, что ген в Y-хромосоме, отвечающий за пол будущего ребёнка «не работает» или работает «слабо». Тогда родится девочка с набором качеств, более характерных для мальчика, например,

обладающая большой физической силой. Возможно, что такие отклонения в генах имели конькобежка Халида Щеголеева и легкоатлетка Тамара Пресс. Ниже показана микрофотография яйцеклетки, окруженной многочисленными сперматозоидами в момент оплодотворения. По статистике на 1000 новорожденных приходится в среднем 514 мальчиков и 484 девочки, причем на больших повторных выборках установлено, что эта небольшая разница не случайна. Причина такого небольшого расхождения не совсем ясна.



Группы крови

Когда в прошлом медики пытались перелить кровь от одного человека другому, это часто приводило к смертельному исходу. В 1901 году австрийский ученый Карл Ландштейнер (1868-1943) установил, что при смешивании крови разных людей эритроциты иногда (не всегда) могут склеиваться, что приводит к смертельному исходу (в склеенном виде они не могут переносить кислород). Оказалось, что на поверхности эритроцитов размещаются особые белки – агглютиногены, существующие в двух видах **A** и **B**. У разных людей они встречаются в 4-х разных сочетаниях: только **A**, только **B**, и **A** и **B**, а бывает, что их нет вовсе. Склеиванию эритроцитов способствуют специальные вещества, находящиеся в крови – агглютинины. Их тоже два вида, которые мы будем обозначать **a** и **b**. Они играют роль антител, с помощью которых организм борется с попавшими в кровь чужеродными белками. Таким образом, у каждого человека может быть одна их 4-х комбинаций, которые в медицине обозначаются четырьмя буквами: **0** (ноль), **A**, **B**, **AB**:

0-группа - первая группа крови. Агглютиногенов нет никаких, имеются агглютинины ***a*** и ***в***.

A-группа - вторая группа крови. Имеются агглютиногены ***A*** и агглютинины ***в***.

B-группа - третья группа крови. Имеются агглютиногены ***B*** и агглютинины ***a***.

AB-группа - четвертая группа крови. Имеются агглютиногены ***A*** и ***B***, агглютининов нет.

Группы крови наследуются генетически. Соответствующий ген известен, он лежит на 9-ой хромосоме в конце длинного плеча, полный «текст» гена состоит из 1062 «букв», входящих в 7 отдельных «фраз».

В Европе примерно у 40% населения группа крови ***0***, еще у 40% - ***A***, у 15% - ***B*** и у 5% - ***AB***. Склеивание эритроцитов (агглютинация) происходит тогда, когда имеются одноименные агглютинины и агглютиногены: ***A*** и ***a*** или ***B*** и ***в***. Для обеспечения совместимости требуется, чтобы кровь донора принадлежала к той же группе, что и кровь больного. Переливание крови другой группы при наличии в крови донора агглютиногенов, против которых в кровяном русле больного имеются склеивающие агглютинины, приводит к несовместимости и развитию осложнений. В исключительных случаях допустимо переливание крови группы ***0*** (I группа) реципиенту с другой группой крови, но лишь в небольших дозах (до 500 мл) и только взрослым больным. Это ограничение связано с тем, что в крови ***0***-группы содержатся ***a***- и ***в***-агглютинины, которые иногда могут быть очень активными и послужить причиной несовместимости при наличии у реципиента агглютиногена ***A*** или ***B***. Точно так же в исключительных случаях допускается переливание крови ***A***-группы и ***B***-группы реципиенту с ***AB***-группой. А как же донорские агглютинины? Разве они не заставят склеиться эритроциты реципиента? Практически нет, потому что в перелитом количестве крови их слишком мало.

Группа крови и характер (типология личности)

(выводы в следующих двух разделах являются спорными и требуют дальнейшей тщательной проверки)

0-группа. Энергичны, общительны, крепкое здоровье, сильная воля. Стремление к лидерству. Суевливы, амбициозны.

A-группа. Старательны и обязательны. Любят гармонию и порядок. Их недостаток -- упрямство.

B-группа. Деликатные, впечатлительные, спокойные. Повышенные требования к самим себе и к окружающим. Индивидуалисты. Легко ко всему адаптируются. Властные и творческие личности.

AB-группа. Эмоции и чувства берут верх над здравым смыслом и расчётом. Они мыслители. С трудом принимают решения. Уравновешены, но иногда бывают резки. Больше всего конфликтуют сами с собой.

Группа крови и риск развития некоторых заболеваний

Существует статистическая связь между группой крови и риском развития некоторых заболеваний (предрасположенность). Австралийские ученые установили, что люди с группой крови **0 (I)** гораздо реже страдают шизофренией. У обладателей крови группы **B (III)** выше, чем у остальных, риск тяжелого заболевания нервной системы — болезни Паркинсона. Имеются и другие наблюдения подобного рода. Конечно, сама по себе группа крови не означает, что человек обязательно будет страдать «характерной» для нее болезнью. Здесь задействовано множество факторов, и группа крови — лишь один из них.

Резус-фактор

В 1930 году Ландштейнер получил Нобелевскую премию, но в своей нобелевской лекции он уже тогда заявил о том, что количество групп крови будет расти. И действительно, в 1940 году он обнаружил у макак вида *Rhesus* ещё одну разновидность агглютиногена, не входящую в систему **AB0**. Ландштейнер назвал его **резус-фактор** (обозначается *Rh*). Этот фактор имеется у 85% людей (обозначается *Rh+*), а у 15% людей его нет (обозначается *Rh-*). Если перелить кровь от *Rh+* донора реципиенту с *Rh-*, то его иммунная система начнет вырабатывать специальные антитела против резус-фактора донорской крови. При первом переливании последствий не будет, а вот при повторном переливании такой же крови может возникнуть иммунный конфликт — отторжение крови донора выработанными ранее антителами. Рассмотрим резус-проблему при рождении ребёнка.

Если папа *Rh+*, а мама *Rh-*, то их будущее дитя с вероятностью 50% окажется *Rh-*. Его кровь, проникая сквозь плаценту в *Rh-* кровь матери, вызовет в ответ образование антител к резус-фактору плода. Первенцу ничего не грозит: для образования антител нужно время, превышающее продолжительность беременности. Но ко времени появления следующего ребёнка антитела у мамы уже появятся, они хлынут через плаценту в кровь плода, и возникнет тяжёлый резус-конфликт. Малыш родится, скорее всего, жёлтеньким и слабеньким, а то и вовсе погибнет в утробе матери. Кстати, врачи тщательно следят за тем, чтобы даже маленьким девочкам с *Rh-* не переливали кровь с *Rh+*. Коварные антитела (иммунитет к *Rh+*) и за много лет никуда не исчезнут: когда девочка вырастет, ее будущему ребёнку, если природа наградит его *Rh+*, грозит серьёзная опасность.

В эритроцитах человека сейчас обнаружено уже более 250 различных агглютиногенов. Число их сочетаний (групп крови) непрерывно растёт. Предвидение Ландштейнера сбывается. Поэтому ведутся активные поиски искусственных заменителей крови — веществ, которые могут переносить кислород вместо эритроцитов.

Половые хромосомы

Еще в древности люди заметили, что некоторые заболевания появляются почти исключительно у мужчин, хотя передаются по материнской линии. Такой характер наследования объясняется различием в половых хромосомах: у женщин две X-хромосомы,

тогда как у мужчин одна такая хромосома и одна Y-хромосома. Во всех яйцеклетках содержится только X-хромосома, тогда как в половине сперматозоидов находится X-хромосома, а в другой половине — Y-хромосома. Забавно, что пол ребенка определяют сперматозоиды, хотя до сих пор именно женщин часто винят в том, что они родили ребенка не того пола. Бывало так, что цари, короли и шахи разводились с женами, которым не удавалось родить им наследника. Однако у некоторых других животных, включая земноводных, птиц и бабочек, пол определяет яйцеклетка; у мужских особей этих животных две идентичные Z-хромосомы, а у женских особей — две разные: W- и Z-хромосомы.

В Y-хромосоме человека содержится мало известных генов. Небольшой участок этой хромосомы под названием SRY определяет развитие семенников (яичек) вместо яичников; любой зародыш с Y-хромосомой развивается в мужской организм, а без нее — в женский. Любой признак, определяемый геном на Y-хромосоме, должен передаваться от отца к сыну и проявляться в любом случае. Почти единственный подтвержденный признак такого рода — так называемые волосатые края уха. Правда, этот признак проявляется в жизни поздно. Наряду с этим многие признаки передаются с X-хромосомой, и их местонахождение определяется благодаря особому образцу наследования. Хороший пример — дальтонизм по красному и зеленому цветам. Обозначим X-хромосому с мутантным аллелем как X^C , а хромосому с нормальным аллелем как X^+ . Поскольку мутация дальтонизма рецессивная, то у женщины, гетерозиготной по этому гену ($X^C X^+$), зрение нормальное. Но у мужчины, получившего мутантный ген с единственной X-хромосомой ($X^C Y$) нет нормального доминантного аллеля X^+ . Поэтому рецессивный аллель X^C проявляется. Мужчина-дальтоник передает свою X^C -хромосому всем своим дочерям, и они (как правило) становятся гетерозиготными носительницами этого признака. Женщина с равной вероятностью может передать своим сыновьям как X^C , так и X^+ хромосому.

Признаки, сцепленные с X-хромосомой, в родословных распознавать легко, потому что женщины передают их приблизительно половине сыновей, а от отцов они передаются через дочерей внукам и проявляются через поколение. Такой характер наследования присущ нескольким сотням признакам, включая некоторые виды облысения. Один из самых известных случаев — передача по наследству гемофилии в родословной европейских монархов.

Гемофилия

Гемофилия — наследственное заболевание, связанное с нарушением свёртывания крови. При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме. Различают три типа гемофилии в зависимости от того, как нарушен этот ген. Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц дефекта. Болезнь

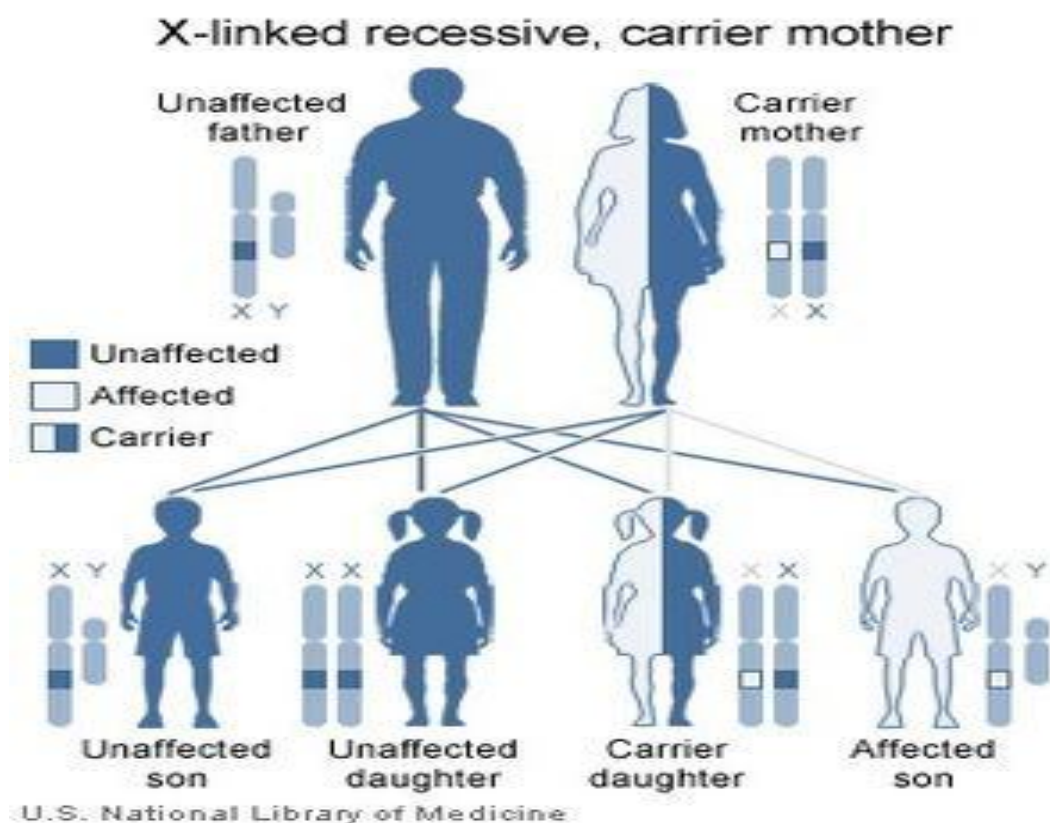
передается по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу, т.е. женщины являются носительницами гена. Каждая дочь такой женщины имеет 50 % шанс стать носителем. Каждый родившийся у этой женщины мальчик имеет 50 % шанс стать больным гемофилией (см. рисунок, приведенный ниже).

Гемофилия встречается достаточно редко (1 больной на 10000 новорожденных, или 1 на 5000 новорожденных мальчиков). Тяжелые формы встречаются у 1 из 16 000 человек. Во всем мире насчитывается около 350 000 тысяч человек с гемофилией.

Распространено мнение, что женщины не болеют гемофилией, однако это мнение не совсем правильно. Дело в том, что женские зародыши, больные гемофилией, (у них обе X-хромосомы дефектны, что бывает крайне редко) просто не рождаются. Это происходит из-за того, что у такого зародыша отсутствует определенный фактор крови, без которого не происходит развития кровеносной системы зародыша. Поэтому на четвертой неделе беременности всегда происходит самопроизвольный выкидыш, что дает право говорить о невозможности существования женщины, больной гемофилией. Самой известной носительницей гемофилии в истории была английская королева Виктория (1819-1901); по-видимому, эта мутация произошла в её генотипе, а не унаследована, поскольку в семьях её родителей и предков страдающие гемофилией не зарегистрированы. Гемофилией страдал один из сыновей Виктории (Леопольд, герцог Ольбани). В русскую царскую семью гемофилия попала через внучку Виктории (дочь ее дочери Алисы), ставшую женой императора Николая II, русской императрицей Александрой Федоровной. От нее болезнь перешла ее сыну, великому князю Алексею (цесаревичу Алексею), который с раннего детства страдал тяжелыми кровотечениями. Наиболее распространенное заблуждение о гемофилии — это то, что больной гемофилией может истечь кровью от малейшей царапины. Это неверно. Серьезную проблему представляют лишь крупные ранения и хирургические операции, удаление зубов, а также спонтанные внутренние кровоизлияния в мышцы и суставы, обусловленные, по-видимому, уязвимостью стенок сосудов у больных гемофилией.

Хотя гемофилия на сегодняшний день неизлечима, её течение контролируется с помощью инъекций недостающего фактора свёртываемости крови, чаще всего выделенного из донорской крови. В целом, современные гемофилики при правильном лечении живут столько же, сколько и здоровые люди.

Носительницы гена гемофилии на сегодня практически не имеют возможности заранее спланировать рождение больного или здорового ребенка, за исключением, возможно, процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при соблюдении определенного ряда условий. Также, при соблюдении определенных условий, возможно диагностирование наличия гемофилии у плода с 8-й недели беременности. Такое исследование можно провести в ряде медицинских учреждений России, однако самый большой опыт пренатальной диагностики гемофилии накоплен в НИИ акушерства и гинекологии им. Отта в Санкт-Петербурге.



«Точечные» отличия ДНК индивидуумов – снипсы

Единичные отличия нуклеотидов являются самым распространенным типом варибельности нуклеотидных последовательностей ДНК. Сейчас подсчитано, что в геноме человека приблизительно 3 млн. пар нуклеотидов должны быть варибельными. Такие варибельные (полиморфные) участки были названы снипсами, по-английски snps — от Single Nucleotide Polymorphisms — единичные (сингулярные) нуклеотидные полиморфизмы, вызванные заменой единичного химического звена ДНК-нуклеотида.

Поскольку гены могут содержать от тысячи до миллиона нуклеотидов, практически в каждом гене или рядом с ним можно обнаружить один или несколько снипсов и использовать их как маркеры. Большая часть снипсов (около 99%) расположена в тех участках молекулы ДНК, которые не кодируют синтез белков. По этой причине, как правило, снипсы не имеют существенного биологического эффекта (хотя это и не всегда так).

Изначально было ясно, что создание карт снипсов — маркеров человеческого генома - может стать весьма полезным для проведения различных генетических исследований в медицине и фармакологии. И снипсы стали использовать, в первую очередь, в качестве генетических маркеров, поскольку в настоящее время нет возможности секвенировать целиком (установить полную последовательность нуклеотидов) геном каждого исследуемого индивидуума. **Поскольку снипсы достаточно стабильно передаются от поколения к поколению, их можно использовать в качестве маркеров в генетических исследованиях** по выявлению связи генов с теми или иными заболеваниями. В частности,

методика картирования снипсов была использована для выявления генов, принимающих участие в развитии таких распространенных заболеваний, как сахарный диабет II типа, псориаз и мигрень. Такой же подход можно использовать для исследований по фармакологии. Врачи могут использовать данные по снипсам для обоснования индивидуального подхода при назначении лекарственных средств, что значительно снизит риск развития побочных реакций. Использование методики картирования снипсов сделает в конечном итоге технически возможным проведение быстрого и относительно недорогого генотипирования большого количества пациентов.

Помимо высокой плотности, снипсы имеют очень низкий уровень мутаций на поколение ($\sim 10^{-8}$), что делает их удобными маркерами для анализа молекулярной эволюции (см. раздел «Молекулярные часы» и разделы о «генеографии» человека).

Таблица характеристик хромосом человека

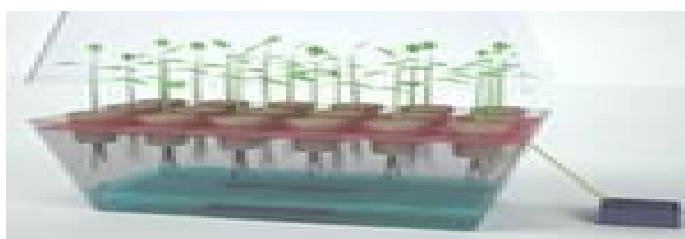
Хромосома	Содержание ДНК, млн. п. н.	Минимальное оценочное количество генов	Число генов, ассоциированных с болезнями	Число снипсов, тыс.
1	263	2237	157	180
2	255	1558	103	163
3	214	1213	93	109
4	203	900	67	111
5	194	1042	82	113
6	183	1195	90	128
7	171	1132	79	124
8	155	780	53	99
9	145	899	66	131
10	144	895	66	110
11	144	1239	135	92
12	143	1089	92	77
13	114	384	33	66
14	109	737	54	59
15	106	745	49	68
16	98	996	68	72
17	92	1206	98	59
18	85	338	30	59
19	67	1437	70	39
20	63	593	36	48
21	50	204	23	55
22	56	469	40	47
X	164	717	208	65
Y	59	82	3	27
Сумма	3277	22087	1795	2101

Клонирование

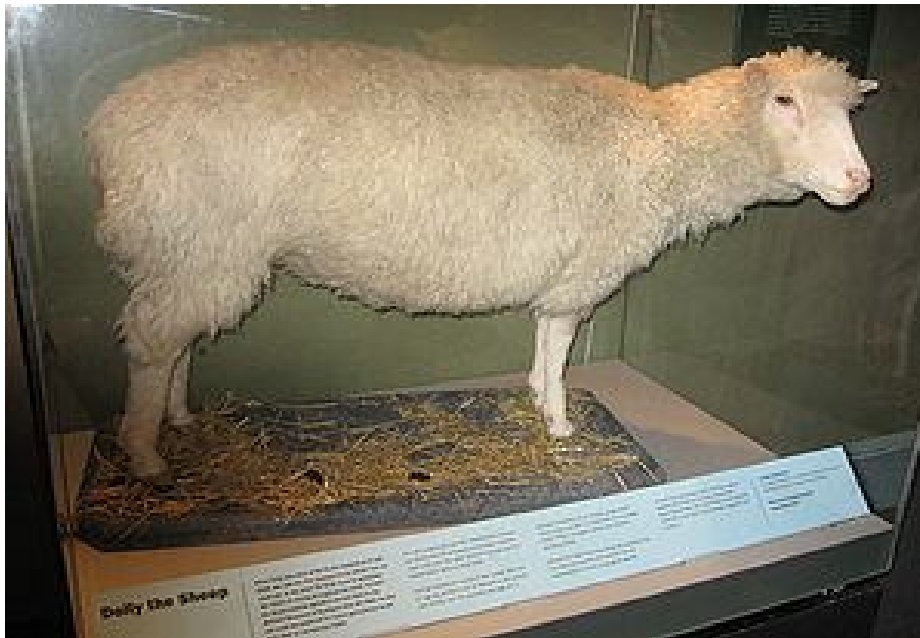
Клонирование – это воспроизведение генетически однородных организмов (клеток) путём бесполого (в том числе вегетативного) размножения. При клонировании исходный организм (или клетка) служит родоначальником клона – ряда организмов (клеток), повторяющих из поколения в поколение *генотип* родоначальника. Таким образом, сущность клонирования заключается в повторении одной и той же генетической информации. Многоклеточный организм, зародившийся в результате полового процесса и генетически, и своими признаками всегда будет отличаться от родительских организмов. Это и даёт огромное преимущество таким организмам, предоставляя им возможность приспосабливаться к изменяющимся условиям и совершенствоваться (возможность эволюции). С другой стороны, эволюция подразумевает смену поколений, то есть, какой-то определенный, ограниченный срок жизни каждого индивидуума. Таким образом, можно сказать, что ***конечность жизни человека есть неременное условие его совершенствования.***

А вот благодаря бесполому (вегетативному) размножению многоклеточный организм может развиваться из одной соматической (неполовой) клетки, в точности повторяя генетическую копию своего родителя. В природе такое размножение, или клонирование, широко распространено у грибов, водорослей, простейших, а также у многих высших растений. У многоклеточных животных клонирование возможно либо в форме *почкования*, либо как деление тела животного на части и восстановление каждой части до целого организма. Так могут размножаться кишечнополостные, губки, многие черви, мшанки, а из хордовых – оболочники. Классический, издавна известный пример животного, которое, будучи разделено на десятки и даже сотни частей, способно к воссозданию (*регенерации*) из каждой части целого организма – *гидра*.

Естественное клонирование позвоночных животных встречается очень редко и возможно, по-видимому, только на ранних стадиях зародышевого развития. Так, однояйцевые близнецы у животных и человека происходят от одной оплодотворённой яйцеклетки в результате её клонирования. Подобное клонирование характерно для броненосцев, у которых обычны однояйцевые двойники. Искусственное, т. е. осуществляемое человеком, клонирование широко применяется как в научных, так и в практических целях. Наряду с различными способами *вегетативного размножения*, известными с древности, в растениеводстве всё шире входит в практику т. н. микроразмножение – выращивание посадочного материала из одиночных клеток с применением методов *культуры клеток и тканей*. Клонирование бактерий и соматических клеток растений и животных используется в микробиологии, в генетике, в практических направлениях *биотехнологии* и *клеточной инженерии*, во всех тех теоретических и практических работах, когда необходимо иметь генетически однородный материал.



Особый интерес вызывают эксперименты, связанные с клонированием позвоночных животных и человека. Клонирование человека (или позвоночного животного)— это операция, заключающаяся в формировании и выращивании принципиально новых существ, точно воспроизводящих на генетическом уровне того или иного индивида, ныне существующего или ранее существовавшего.



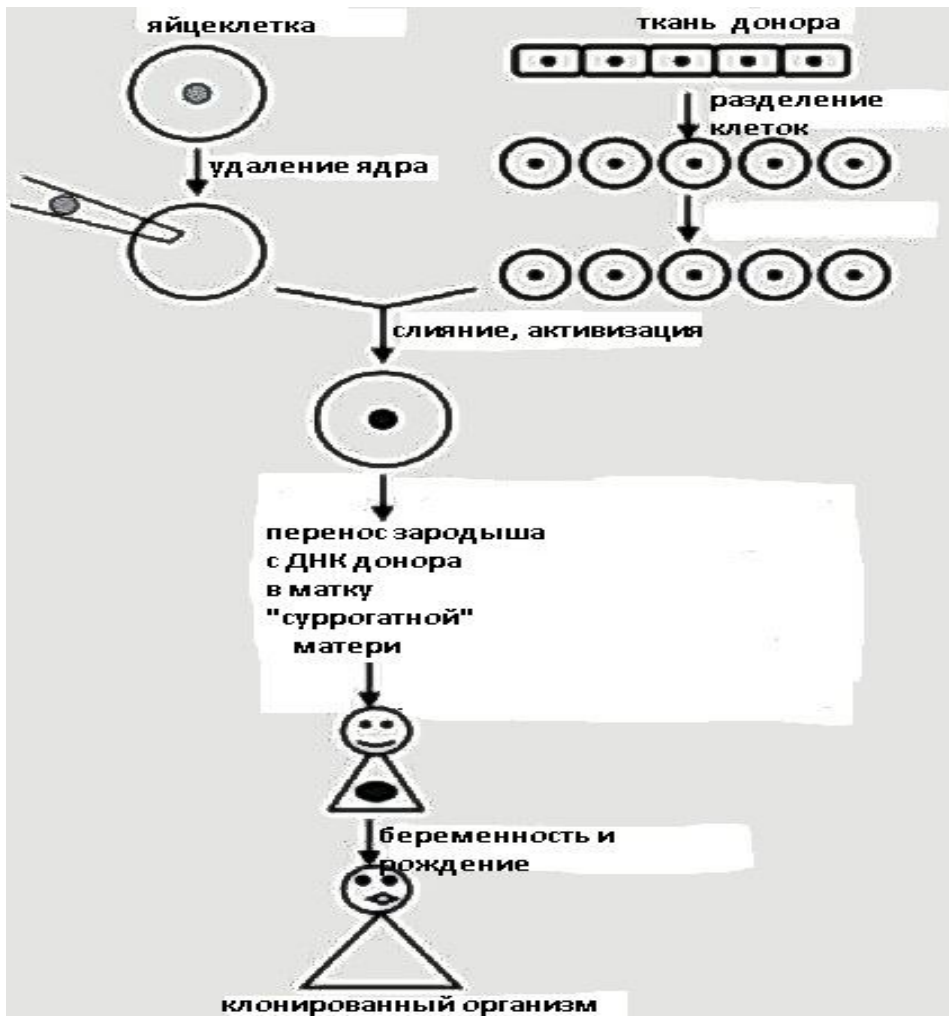
Исследования в этом направлении ведутся давно. В 1996 г. шотландским учёным удалось клонировать овцу. Её назвали Долли. В ходе эксперимента одна из соматических клеток (замороженная клетка вымени) уже умершей к тому времени овцы послужила источником генетического материала, который был соединен с половой клеткой (ооцитом) другой овцы. Собственный генетический материал (ядро клетки) из последней был полностью удален. Сформированная таким образом яйцеклетка, содержащая генетический материал только первой овцы, была выношена овцой-суррогатной матерью. В результате родился ягненок, ставший известным как Долли. И была доказана возможность клонирования теплокровных животных, включая и уже умерших, если от них остался необходимый генетический материал. В ходе эксперимента по получению Долли **в 277 яйцеклеток** были перенесены ядра, взятые из вымени животного-донора. Примерно десятая часть из них (29) развились до состояния эмбрионов. **И из этих 29 эмбрионов выжил только один.** Пресса объявила о её рождении лишь через 7 месяцев — 22 февраля 1997 года. Это время было необходимо исследователям для того чтобы получить патент. Технология переноса генетической информации, использованная при клонировании Долли, стала известна как **перенос ядра**. Долли родилась 5 июля 1996 в Шотландии. В начале у неё не было даже имени. Ей был присвоен только лабораторный идентификационный номер. Имя *Долли* (англ. *Dolly* - *Куколка*) появилось позже, по предложению одного из ветеринаров, помогавших ученым при её рождении. В имени Долли скрыта тонкая ирония. Сама овца получена из клетки вымени. Американская певица Долли Партон любила акцентировать внимание на своем крупном бюсте. В честь

неё и назвали Долли. Долли жила как самая обычная овца. Умела выпрашивать лакомство у людей и родила шестерых ягнят. Её первый ягненок, Бонни, родился в апреле 1998 года. В следующем году родились ягнята Салли и Розы. А затем Долли родила тройню — Люси, Дарси и Коттон. С осени 2001 года у Долли был обнаружен артрит, ей стало трудно ходить. Но заболевание успешно лечили противовоспалительным препаратом. Однако, 14 февраля 2003 на седьмом году её жизни Долли пришлось усыпить. Причиной послужили прогрессирующее заболевание лёгких и тяжелый артрит. У овец, которых содержат в закрытом помещении, риск этого заболевания высок. А Долли из соображений безопасности мало выводили открыто пастись с другими овцами. Часть ученых объясняет смерть Долли причинами, никак не связанными с клонированием: у других овец бывали такие же болезни, как у неё. Вместе с тем другая часть специалистов предполагает, что причиной ранней смерти могли послужить «состарившиеся» молекулы ДНК овцы-донора. Ведь обычно овцы живут 10—12 лет.

Эти эксперименты доказали, что можно получать генетически идентичные копии (клоны) млекопитающих, используя их соматические клетки. Предполагается, что клонирование найдёт широкое применение в животноводстве. В принципе не представляется невероятным выращивание из хорошо сохранившихся в вечной мерзлоте соматических клеток вымерших животных (например, мамонта) полноценного организма. *Эксперименты по клонированию человека осуждаются международными организациями и запрещены в ряде стран как неприемлемые в нравственном отношении.* Тем не менее, в конце 2002 г. в мире появились неподтвержденные сообщения о рождении детей, клонированных из соматических клеток.

Впервые метод клонирования придумал еще в 40-х годах советский биолог Георгий Викторович Лопашев в опытах с лягушками. А в 50-е годы американские эмбриологи Брикс и Кинг «переоткрыли» этот метод. Собственно с тех пор и начались разговоры о клонировании млекопитающих, включая человека. Упрощенная схема этой процедуры приведена ниже на рисунке. Завершилась вся эта длинная история в 1997 году, когда в лаборатории Вильмата в Шотландии появилась на свет овечка по имени Долли. В этом случае ученые пошли чуть-чуть другим путем: они не трансплантировали ядро, а «сливали» соматическую и половую клетки.

Для полной ясности терминологии следует отметить, что уже давно точные генетические копии организмов (клоны) получает на своих шести сотках любой огородник, размножая картошку клубнями или смородину отводками. Подавляющее большинство растений способно размножаться вегетативным способом, и ни у кого этот факт не вызывает удивления — он слишком для нас привычен, чтобы стать поводом для сенсаций. Но вот теперь дошла очередь до человека. Ясно, что сегодня клонирование человека вполне осуществимо с помощью имеющихся технологий и, может быть, оно технически не сложнее, чем клонирование какой-нибудь овцы. Но здесь главенствует этический вопрос. На приводимом ниже рисунке показана общая схема процедуры клонирования любых животных организмов с помощью пересадки ядер взрослых соматических клеток в женскую половую клетку (яйцеклетку)



Идентичность клонов

Вопреки распространённому заблуждению, клон, как правило, не является полной копией оригинала, так как при клонировании копируется только генотип, а фенотип не копируется. Так, например, если взять шесть разных клонов и выращивать в разных условиях, то:

- клон при недостаточном питании вырастет низкорослым и тощим;
- клон, которого постоянно перекармливали и ограничивали в физических нагрузках, будет страдать ожирением;
- клон, которого кормили калорийной пищей, бедной витаминами и минералами, необходимыми для роста, вырастет невысоким и упитанным;
- клон, которому обеспечили нормальное питание и серьёзные физические нагрузки, будет высоким и мускулистым;
- клон, которому пришлось в период роста таскать излишние тяжести, при недостаточном питании будет низким и мускулистым;

Более того, даже при развитии в одинаковых условиях клонированные организмы не будут полностью идентичными, так как существуют случайные отклонения в развитии. Это доказывает пример естественных клонов человека — монозиготных (однойяцевых) близнецов, которые обычно развиваются в весьма сходных условиях. Родители и друзья могут различать их по расположению родинок, небольшим различиям в чертах лица, голосу и другим признакам. Они не имеют идентичного ветвления кровеносных сосудов, также далеко не полностью идентичны их капиллярные линии. Хотя конкордантность (похожесть) многих признаков (в том числе связанных с интеллектом и чертами характера) у монозиготных близнецов обычно гораздо выше, чем у дизиготных (разнойяцевых), она далеко не всегда стопроцентная.

Гены и развитие организма

На протяжении всей истории генетики, наше представление о генах постоянно изменялось. Если сначала мы считали ген неопределенным «фактором», который каким-то образом передается по наследству, то теперь мы называем геном специфическую последовательность ДНК (иногда РНК), которая определяет структуру белка. Всякий ген располагается в хромосоме; все гены в своей совокупности составляют геном, определяющий жизнедеятельность организма. Но в этой картине ясно еще не все. Вы можете сказать: «Ну хорошо, я понимаю, как устроены гены и как они передают инструкции по синтезу самых различных ферментов и белков. Но посмотрите на меня! Я же не просто мешок с ферментами и даже не множество маленьких мешочков с ферментами, присоединенных к костям. Если мой геном и вправду определяет мою жизнедеятельность на протяжении всех этих лет, то они должны были как-то сделать так, чтобы я рос и из единственной клетки-зародыша превратился в высокоорганизованную структуру из многих видов клеток. Я хочу узнать, как мои гены определили мой рост и мое развитие».

Здесь важно обратить внимание на то, что из одной клетки развиваются различные виды клеток. Во многих книгах по биологии и анатомии описаны различные типы тканей, из которых состоит тело человека, животных и растений. Все эти ткани, в свою очередь, состоят из клеток разных типов. Большинство наших клеток представляют собой подобие кубиков или цилиндров, которые образуют большие органы вроде печени, трубы вроде пищевода и кровяных сосудов, а также нижнюю часть кожного покрова. Плоские клетки создают гладкие поверхности внутри сосудов или внешние оболочки. Клетки мышц представляют собой либо очень длинные цилиндры, либо небольшие веретена с упорядоченными белковыми волокнами, которые вытягиваются и сокращаются. Наша нервная система содержит клетки с длинными и тонкими отростками (некоторые даже более метра в длину), которые очень быстро передают сигналы по всему телу. Всего в нашем организме более сотни различных видов клеток, и чем больше мы их исследуем, тем больше узнаём об их специализации.

Таким образом, можно перефразировать наш вопрос: «Как все эти клетки стали отличаться друг от друга?» Мы уже знаем достаточно, чтобы сказать, что они отличаются

прежде всего тем, что производят разные виды белков. Если клетка вырабатывает белок, кодируемый определенным геном, то говорят, что этот ген **выражен** или что происходит его **экспрессия**. Таким образом, более правильным будет вопрос: «Как получается, что гены оказываются выраженными в строго определенном времени и месте? Какие механизмы регулируют процесс экспрессии генов?»

Эмбриональное развитие в общих чертах, стволовые клетки

Эмбрион развивается из одной-единственной клетки и превращается в комплекс многих специализированных клеток. Эта клетка, как говорят, **тотипотентна**, то-есть после многократного деления она может дать начало любой специализированной клетке, такой как клетка кожи или мозга. Во время развития многие специализированные клетки теряют эту способность, и никакие экспериментальные ухищрения не могут вернуть их в первоначальное состояние. Однако некоторые клетки все-таки могут снова стать тотипотентными. Например, клетка, развившаяся из молочной железы, дала тотипотентное ядро, которое впоследствии стало клонированной овечкой Долли. В организме обычно содержится и постоянно вырабатывается некоторое количество тотипотентных клеток, называемых **стволовыми клетками**, которые приходят на смену отмершим, развившимся клеткам. **В настоящее время стволовые клетки человека используются для лечения различных заболеваний**, но вопрос этот еще слабо изучен. Получить стволовые клетки нелегко. Легче всего получить их из эмбриона на ранней стадии эмбрионального развития. При этом эмбрион разрушается, и каждая клетка становится тотипотентной эмбриональной стволовой клеткой. В последние годы не утихают жаркие споры, насколько с этической точки зрения допустимо использовать эмбрионы человека. При описании эмбрионального развития важно обратить внимание на два ключевых явления. Во-первых, на определенной стадии развития происходит выбор специализации той или иной клетки. В этот момент на молекулярном уровне судьба клетки более или менее определена (**детерминирована**). Однако детерминированные клетки эмбриона могут выглядеть одинаково, и только позже клетка действительно видоизменяется (**дифференцируется**), принимая особую форму и начиная вырабатывать комплекс особых белков.

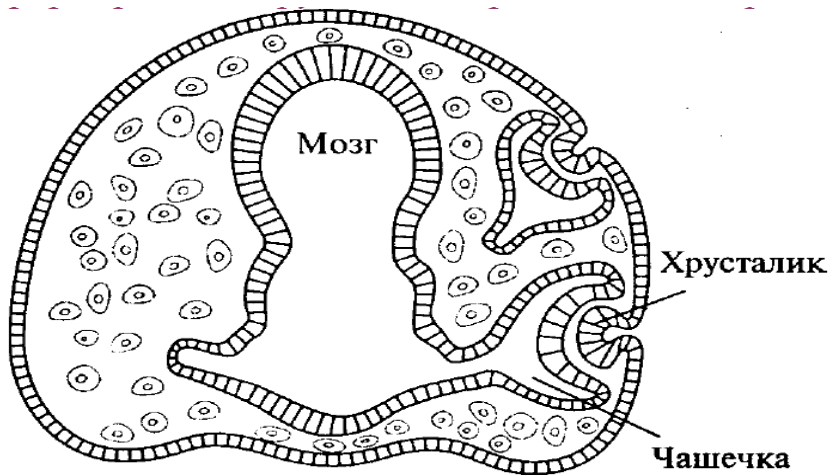
Формирование организма из зародышевой клетки

Здесь мы не можем подробно перечислить все стадии превращения одноклеточного зародыша в многоклеточный организм, такой как организм человека. Классическая эмбриология давно уже **описала все процессы, но почти не представила никаких объяснений по поводу того, каким образом они происходят**. Важно то, что в определенный момент одноклеточный зародыш начинает делиться на две, четыре, восемь клеток и более; через некоторое время образуется скопление клеток. Затем формируется полый шар, **бластула**, с одним слоем клеток, после чего происходит массовое перемещение клеток внутрь шара, и образуется **гастрюла**. Еще через несколько стадий в эмбрионе различаются три слоя: **внешняя эктодерма**, из которой образуются кожа и нервная система; **внутренняя энтодерма**, из которой разовьются эпителий кишечника и связанные с ним органы, а также **мезодерма** между внешним и внутренним слоями, из которой возникнут многие внутренние органы. И хотя ученые идентифицировали

некоторые гены, ответственные за разделение функций этих клеток, в целом мы не можем представить полезные примеры поведения генов на ранних стадиях развития. Однако исследователи узнали многое о некоторых последовательностях развития, вплоть до идентификации вызывающих их отдельных генов. Рассмотрим некоторые из этих деталей, чтобы получить общее представление о том, как гены определяют развитие тканей.

Формирование глаза цыпленка

Клетка может получить «приказ» о специализации как снаружи, так и изнутри. Внешние «инструкции», описанные классическими эмбриологами, были названы **индукцией**. По мере развития эмбриона происходит массовое перемещение клеток из одного места в другое, и клетки одного типа начинают контактировать с клетками другого типа. При этом один тип клеток может посылать инструкции для другого типа клеток. Рассмотрим один из случаев индукции — формирование глаза в голове позвоночного животного, рассмотренный на примере эмбриона цыпленка.



Ядро центральной нервной системы, которое формируется на относительно ранней стадии развития, представляет собой трубку с расширением в области, которая впоследствии станет мозгом. Глаза

начинают формироваться в виде чашечек, отрастающих от мозга. У этих чашечек нет хрусталика, и они посылают приказы некоторым расположенным напротив них клеткам эктодермы, из которых и образуется ткань хрусталика. Если чашечку микрохирургическим способом удалить, то хрусталик в положенном месте не образуется; если же чашечку внедрить в другое место, то хрусталик образуется там. Чашечка индуцирует внешнюю ткань, и та преобразуется в хрусталик. Если чашечку переместить в другое место, то формирование хрусталика происходит напротив чашечки.

Индукция, естественно, подразумевает, что некоторые клетки уже хотя бы частично специализировались, поэтому специализацию клеток нельзя объяснить только индукцией. Необходимо обратить внимание также и на внутренние механизмы специализации. Нам известны два вида общих механизмов, при которых специализация зависит от **времени** или от **местоположения**.

Формирование крыла цыпленка

Прекрасный пример временного механизма — развитие крыла цыпленка. Крыло вырастает из задатка конечности, состоящего из клеток мезодермы, покрытых слоем эктодермы, включая апикальную область — растущий кончик задатка. Клетки этого

кончика посылают инструкции клеткам мезодермы, и, вероятно, в них имеются какие-то «внутренние часы», определяющие порядок инструкций. Дж. Х. Льюис, Д. Саммербелл и Льюис Уолперт проводили эксперименты по удалению кончика и перемещению его на задатки другого возраста. Если переместить кончик, находящийся на более ранней стадии развития, в задаток, в котором уже сформировались плечевая, лучевая и локтевая кости, то кончик посылает инструкции по повторному формированию этих костей. Но если переместить кончик более поздней стадии на задаток ранней стадии, то он будет посылать инструкции по формированию конечных фаланг. Этот эксперимент показывает, что часы апикальной области сначала включают гены, определяющие строение плечевой кости, затем эти гены выключаются и включаются гены формирования лучевой и локтевой костей. После этого они тоже выключаются и включаются гены фаланг.

Нам пока неизвестен точный механизм этих часов, но, скорее всего, в нем участвуют регуляторные белки, которые на некоторое время связываются с определенными генами и запускают производство белков следующего вида. Теоретически нетрудно представить модель такого механизма.

При нарушении клеточных механизмов специализации местоположения и времени из зародыша могут вырастать сросшиеся сиамские близнецы и возникать различные уродства (зубы во внутренних органах и т.п.)

ДНК-овый текст вместо отпечатков пальцев (генная дактилоскопия)

Многие годы для идентификации личности использовали лишь один эффективный подход — анализ отпечатков пальцев (по-научному — дактилоскопия; в переводе с греческого *daktylos* — палец + *skopeo* — смотрю). Считается, что впервые этот термин использовал в 1877 году англичанин Вильям Гершель. Он обнаружил, что папиллярные узоры на руках людей отличаются между собой по особенностям строения и не меняются на протяжении всей жизни. То есть, каждый человек как бы промаркирован строго определенным ярлыком. Первая система классификации отпечатков была создана Фрэнсисом Гальтоном, британским антропологом и кузеном Чарльза Дарвина. В 1892 году аргентинский полисмен Ян Вучетич впервые использовал на практике эту систему и на основе оставленного убийцей на месте преступления окровавленного отпечатка идентифицировал его. В начале XX века в ряде стран был начат систематический сбор отпечатков пальцев для криминалистической идентификации. Стандартом для признания отпечатков идентичными было совпадение 12 деталей узоров на пальцах. В дальнейшем это открытие с успехом использовалось и продолжает использоваться в криминалистике на протяжении уже свыше 100 лет.

Однако не всегда в распоряжении криминалистов имеются интересующие их отпечатки пальцев. Сейчас широко стали использоваться на практике генетические методы идентификации личности, созданные на базе достижений молекулярной генетики человека. Это называют *ДНК-фингерпринтированием* (от англ. слова *finger* — палец). Метод геномной дактилоскопии или ДНК-фингерпринтирования дал криминалистам абсолютно надежный тест для идентификации личности. «Генные отпечатки» позволяют

идентифицировать того или иного человека по небольшому количеству практически любого биологического материала (капли крови, одного волоса, слюны, кусочка ногтя, следов пота, спермы). Сообщалось, что разработаны методы, позволяющие проводить идентификацию личности по одной лишь клетке.

Важен этот тест и для идентификации родственных связей людей (тут и проблемы отцовства и материнства, и проблемы наследования прав и имущества, и многие другие).

Суть метода геномной дактилоскопии заключается в следующем. За основу молекулярные генетики взяли не гены, а повторяющиеся участки генома человека. Были созданы специальные тест-системы, которые назвали зондами. Зонды — это короткие нуклеотидные последовательности ДНК, позволяющие определять устройство и распределение в геноме тех или иных повторяющихся элементов генома человека (их называют *микросателлиты*). Микросателлиты — это участки (локусы) в «мусорном» или «эгоистичном» сегменте ДНК, состоящие из повторяющихся фрагментов длиной от 1 до 8 пар оснований. Число отдельных повторов в определенных местах для каждого человека строго индивидуально. Например, если в определенном месте нашей молекулы ДНК последовательность ТСА повторена три раза подряд: ТСАТСАТСА, то вероятность встретить на Земле второго человека, у которого в том же месте ДНК те же три буквы повторяются тоже три раза, практически исключена. После подсчета числа повторов в определенном районе ДНК можно без сомнения утверждать, что он принадлежит или не принадлежит конкретному человеку.

Ярким примером использования ДНК-фингерпринтирования на практике может служить история с идентификацией останков царской семьи. Об этом много писалось в прессе. В 1991 году в болотистом местечке Коптяки под Екатеринбургом были найдены останки (кости) девяти человек. Сразу же было предположено, что это останки последнего российского императора Николая II и членов его семьи, а также людей, застреленных вместе с ними в июле 1918 года в подвале Ипатьевского дома. Чтобы сделать окончательный вывод, к работе приступили генетические детективы. Первые анализы, основанные на генетических маркерах, показали, что кости принадлежат четырем мужчинам и пяти женщинам, в том числе семье, состоявшей из отца, матери и трех дочерей. Далее для идентификации личностей был проведен сравнительный анализ полиморфных участков ДНК, выделенной из костей останков, и ДНК ближайших родственников Романовых, которые были найдены в разных уголках мира. В первую очередь это был внучатый племянник императрицы Александры Федоровны, Филипп, герцог Эдинбургский, супруг королевы Англии. Его генетический материал оказался одинаковым с ДНК обнаруженных под Екатеринбургом женщины и ее трех дочерей. После этого молекулярными генетиками был сделан окончательный вывод: останки принадлежат императрице и трем ее дочерям. Сложнее обстояло дело с самим царем. Поиск был продолжен, и, наконец, нашли еще двух родственников Николая II: графиню Ксению Сфирис (урожденную Шереметьеву) и Джеймса Карнеги, третьего герцога Файфского. Генетический материал митДНК греческой графини и шотландского герцога полностью совпали, а вот митДНК царя чуть-чуть от них отличалась (в ней был один снипс, которого не было у предполагаемых родственников). Но последние сомнения отпали, когда проанализировали митДНК из останков великого князя Георгия, младшего

С точки зрения основных мировых религий (христианство, ислам, иудаизм) клонирование человека является или проблематичным актом или актом, выходящим за рамки вероучения. Ключевым моментом, который вызывает наибольшее неприятие, является (ложный) посыл, что для получения клона одного человека якобы необходимо убить находящийся на самой ранней стадии развития, но уже начавший формироваться эмбрион другого человеческого зародыша (в действительности классическая схема клонирования предполагает использование неоплодотворенной яйцеклетки, ядро которой заменяется ядром соматической клетки - эмбрион другого индивида в схеме не фигурирует, по такой схеме была получена овца Долли). Точку зрения буддистов выразил Далай-лама XIV: «Что касается клонирования, то, как научный эксперимент, оно имеет смысл, если принесет пользу конкретному человеку, но если применять его сплошь и рядом, в этом нет ничего хорошего».

Законодательство о клонировании человека

В настоящее время запрет на клонирование в той или иной законодательной форме существует во многих странах мира (США, Великобритания, Германия, Франция, Япония и др.). Сейчас в Японии экспериментаторам за эксперименты по клонированию человека и создание химероподобных существ (скрещивание генов человека с животными) грозит от 3 до 7 лет тюрьмы. В Германии наказание — 5 лет, во Франции — до 20. В США нарушителю моратория обеспечены 10 лет заключения и миллион долларов штрафа.

Единственный международный акт, устанавливающий запрет клонирования человека, — Дополнительный Протокол Совета Европы к Конвенции о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины, касающийся запрещения клонирования человеческих существ (2001 г.).

Декларация ООН о клонировании человека, принятая резолюцией Генеральной Ассамблеи 8 марта 2005 г., содержит призыв к государствам-членам запретить все формы клонирования людей в такой мере, в какой они несовместимы с человеческим достоинством и защитой человеческой жизни.

В России 20 мая 2002 года был принят Федеральный закон «О временном запрете на клонирование человека». Закон вводил временный (сроком на пять лет до 2007 года) запрет на клонирование человека, исходя из принципов уважения человека, признания ценности личности, необходимости защиты прав и свобод человека и учитывая недостаточно изученные биологические и социальные последствия клонирования человека. В марте 2010 г. временный запрет на клонирование человека в России был продлён до вступления в силу закона, устанавливающего порядок применения биотехнологий в этой области.

В декабре 2006 года в Австралии был снят запрет на клонирование человеческого эмбриона. В сентябре 2008 года правительство Австралии выдало лицензию, разрешающую ученым создавать клонированные эмбрионы человека для получения эмбриональных стволовых клеток.

Генная диагностика

Знание структуры генома человека дает сегодня медикам дополнительные возможности ставить уверенно и безошибочно диагноз многих тяжелых болезней. Важно, что при этом врачу совершенно не обязательно видеть самого пациента. Достаточно лишь «прочитать» небольшой определенный участок его ДНК, выделенной из нескольких клеток человеческого тела (например, из капли крови или даже из волосистой луковицы).

Если известно, какие именно генные мутации приводят к заболеванию, то их можно тестировать еще до появления первых признаков заболевания. Особо актуальна разработка точных ранних (предклинических и пренатальных) методов диагностики наследственных болезней, в связи с большим многообразием их форм (уже известно более 4 тыс. таких заболеваний), изменчивостью клинических проявлений и отсутствием в большинстве случаев радикальных приемов лечения.

Согласно имеющейся статистике, сейчас в России каждый год на 1,2–1,3 млн. родов появляется около 60 тыс. детей с врожденными пороками развития и наследственными болезнями (*соотношение: один больной на 20 родов*), в том числе около 15 тыс. младенцев с очень тяжелыми патологиями. В настоящее время *в России живет около 1,5 млн. инвалидов по причинам генетической природы*. Это не только большие проблемы самого больного и его семьи, но и огромный моральный и материальный груз для всего общества. Имеющиеся средства лечения большинства этих болезней пока малоэффективны. По некоторым расчетам, из бюджета в нашей стране на медицинское и социальное обеспечение таких больных выделяются средства, превышающие расходы на среднее образование всех здоровых детей. Этот груз для общества мог бы быть в значительной мере скомпенсирован благодаря использованию эффективной дородовой диагностики наследственных заболеваний. Возможность ранней диагностики позволяет провести профилактическое лечение и не дать болезни проявиться во взрослом возрасте. Например, при заболеваниях обмена веществ (фенилкетонурия, болезнь Вильсона—Коновалова) в качестве средства профилактики медики используют специальные диеты. В случае смертельной и неизлечимой болезни (например, миодистрофия Дюшенна) дородовая ДНК-диагностика позволяет врачам дать рекомендацию о прекращении беременности на ранних сроках. Обнаружены гены-носители болезни Альцгеймера, выявлены «больные» гены болезни Тея—Сакса (вызывает слабоумие, прогрессирующую слепоту и мышечное истощение), синдрома Хантингтона, рака толстой кишки и молочной железы и многих других. *На сегодняшний день в Японии все новорожденные проходят тест на 11 генетических заболеваний, в Америке — на 7, в России — на два:* фенилкетонурию и гипотиреоз. Генетический анализ помогает распознать заболевания даже когда плод еще находится в утробе матери. Сегодня многие супружеские пары, ожидающие рождения ребенка, могут пройти такое тестирование — молекулярный анализ ДНК, полученной из небольшого количества эмбрионального материала. Этот анализ позволяет с высокой точностью предсказать, будет ли плод страдать той или иной из нескольких сотен тяжелых наследственных болезней.

Для целей диагностики ученые используют любые зацепки, которые им предоставляет геном. В частности, уже многократно упоминавшийся полиморфизм ДНК, который связан с изменениями не самих генов, а прилежащих к генам участков, вовлеченных тем или иным образом в патологический процесс. Например, установлено, что всего лишь точечная замена (Т → С) в области, расположенной за геном CYP1A1, в 2,5 раза повышает риск развития плоскоклеточного рака.

В самом ближайшем будущем генная диагностика позволит определять весь спектр генов предрасположенности к заболеваниям у каждого человека. Создание «генетического паспорта» гражданина становится реальностью. Такой «паспорт» должен содержать информацию о наличии мутаций в генах, вызывающих развитие наследственных болезней, и, что особенно важно, вариантов генов предрасположенности к мультигенным заболеваниям. Уже сегодня в Западной Европе, США и Канаде в неполном варианте проводится «генетическая паспортизация» по различным медицинским показаниям и просто по индивидуальному желанию. Формируются индивидуальные и семейные базы генетических данных. Таким образом, стихийный процесс «паспортизации» уже начался. Хотя этот вопрос не так прост, как кажется на первый взгляд, очевидно, что «генетическая паспортизация» станет основой профилактической индивидуализированной медицины будущего. Ведь гораздо проще вовремя помочь себе — соблюдать определенную диету, не злоупотреблять солнечными ваннами, не курить, чем заболеть тяжелым заболеванием, не поддающимся никакому лечению.

«Ремонт» генов, генная терапия

Из общего числа известных заболеваний человека (примерно 10 тысяч) около 40% составляют генетические или наследственные болезни. Генная терапия применима в первую очередь для так называемых моногенных наследственных заболеваний, т. е. таких болезней, которые связаны с нарушениями всего в одном гене. Дело в том, что в тех случаях, когда лишь единичный ген отвечает за то или иное заболевание, процесс лечения сильно облегчается. В настоящее время, используя информацию о структуре генома человека и его отдельных генов, ученые осуществляют широкомасштабный поиск средств лечения многих традиционно считавшихся фатальными для человека наследственных и приобретенных болезней, для которых известен причинный ген или его продукт. В первую очередь это такие заболевания, как гемофилия, муковисцидоз, дефицит аденозиндезаминазы, миодистрофия Дюшенна, некоторые кардио-васкулярные патологии и др. Сейчас уже существуют данные о проведении предклинических и клинических испытаний на базе разных подходов генной терапии для более 30 моногенных, в первую очередь наследственных (т. е. генетических) заболеваний человека. И здесь уже достигнуты определенные успехи. Теоретически мишенью для генной терапии могут быть как клетки тела (соматические клетки), так и зародышевые клетки (яйцеклетки, сперма). Однако в настоящее время представляется, что реальной является только генная терапия, направленная на соматические клетки взрослого организма.

Сложнее обстоит дело с заболеваниями, обусловленными неправильной работой нескольких генов (мультигенные заболевания). Большой пробел в наших знаниях о генах, ответственных за такие патологии, пока не позволяет направленно применять генную

терапию для эффективного лечения многих из этих заболеваний. При таких заболеваниях, как, например, рак или атеросклероз, недостаточно восстановить одну из нарушенных реакций в клетке с помощью определенного гена, а необходимо понять в целом всю сложную картину заболевания, выявить все гены, участвующие в этом, чтобы привести физиологическое состояние пациента к норме. В таких случаях исходят из того, что введенный в организм «лечебный ген» приводит к синтезу белка, который или сам по себе может оказать терапевтический эффект, или же он изменяет чувствительность больных клеток к действию определенных лекарственных препаратов. Среди наиболее распространенных приобретенных (ненаследственных) заболеваний в первую очередь внимание исследователей в области генной терапии приковано к такому заболеванию, как рак (*наследственные формы рака по современным оценкам составляют всего около 1% всех раковых патологий*, но эта статистика сильно варьирует в зависимости от типа рака, исследуемой популяции людей и т.д.). На фоне весьма опасных для организма противораковых средств, используемых в настоящее время, таких, как сильное радиоактивное облучение, введение больших доз чрезвычайно токсичных химических веществ или хирургическое удаление жизненно важных органов, генная терапия представляется весьма «мягким» подходом. Сейчас в борьбе со злокачественными заболеваниями с помощью генной терапии наметилось несколько стратегических направлений. Это, в первую очередь, генетическая модификация клеток иммунной системы для усиления их противоопухолевой активности и подавление работы онкогенов.

Кроме рака, следует отметить определенные успехи генной терапии при лечении некоторых патологий сердечно-сосудистой системы. В частности, описано использование генной терапии для предотвращения тромбообразования. Здесь идут по пути генетической модификации клеток кровеносных сосудов, вводя в них гены, продукты которых могут предотвращать формирование тромбов. Активно проводятся работы по усилению процесса роста кровеносных сосудов, требующемуся, например, после инфаркта миокарда и при ишемии нижних конечностей. Для этих целей используется перенос целого ряда генов, продукты которых обладают способностью инициировать процесс сосудообразования (в первую очередь различные факторы роста).

Интерес представляют и исследования, проводимые по генной терапии заболеваний кожи (вернее, кожного эпителия). Прямое втирание раствора ДНК с рекомбинантным геном в волосяные фолликулы открывает эффективный и нетравматический путь для доставки в организм нужных для лечения генетических конструкций.

С помощью генной терапии в экспериментах *на крысах удалось добиться устранения у них алкогольной зависимости*. Было известно, что важную роль в возникновении чувства удовольствия и алкогольной зависимости играет пептид дофамин. В определенную область мозга крыс, с которой связывают пристрастие к алкоголю, вводили ген, кодирующий рецептор к дофамину (DRD2), с которым дофамин связывается. В результате этого через три дня после введения гена у животных повысилось число рецепторов к дофамину, а содержание самого дофамина и, как следствие, доля спирта в общем объеме выпиваемой жидкости резко снизились.

Большое внимание уделяется сейчас использованию генной терапии для борьбы с всевозможными вирусными инфекциями. В частности, перед человечеством остро стоит

проблема *СПИДа*. На ее решение направлены усилия огромного числа ученых и медиков. В литературе описано множество различных подходов борьбы с этим пока, к сожалению, полностью не излечимым заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (*ВИЧ*). Подключились к этой проблеме и генные терапевты. И уже можно говорить о первых, хотя пока еще скромных, успехах. В частности, на модельных системах показан терапевтический эффект ряда генных конструкций.

Сейчас уже ясно, что генная терапия может быть использована для лечения не только наследственных, но и для значительно более распространенных приобретенных болезней, таких как диабет, остеопороз, ревматоидный артрит, рак и вирусные инфекции. Однако следует отметить, что на современном этапе еще существует множество нерешенных проблем и поэтому генная терапия пока не получила широкого распространения. Причин тому несколько. В первую очередь — это отторжение чужеродных генов, вызванное иммунной реакцией организма и быстрым разрушением вводимых генов в клетках. В новой для него клетке ген чувствует себя чужаком. И клетка, «не понимая своей выгоды», всячески старается от него избавиться. В результате перенесенный ген существует там, как правило, очень короткий интервал времени, порой не успевая наработать необходимое количество лекарственного продукта. По этим причинам чаще всего излечение получается временное и только у части клеток. Второе — невысокая эффективность современных методов переноса генов в клетки больных. Весьма трудно искусственно внести тот или иной ген во все клетки. Лучше всего было бы встраивать нормальные гены вместо «больных» генов в геном пациентов еще на стадии половых клеток. Такие подходы сегодня разработаны на животных, но для человека по ряду причин это сейчас практически невозможно применять.

Потребуется еще время и большие усилия ученых, чтобы сделать гены лекарствами. Сейчас еще нельзя посоветовать ни одному человеку пойти в аптеку и купить, скажем, рекомбинантную плазмиду с геном, который его спасет, например, от диабета. Но уже созданы солидные теоретические и методические предпосылки для этого, достигнуты заметные успехи в экспериментах на животных, начаты предклинические и клинические испытания многих новых разработок на человеке. Так что в недалекой перспективе все эти проблемы, без сомнения, будут решены.

На конец 2001 года в мире существовало около пятисот протоколов процедур генной терапии, ряд из которых уже был испытан на 3500 больных (в основном в США). Десятки процедур находятся сейчас на последних стадиях клинических испытаний. Огромный масштаб работ свидетельствует о том, что генная терапия приближается к своему совершеннолетию. По оценкам специалистов, уже через двадцать лет генная терапия совершенно изменит облик практической медицины.

Проблема долголетия. Смерть и бессмертие в наших генах?

По данным Госкомстата *на конец 2002 года наши мужчины живут в среднем 58 лет, 11 месяцев и 16 дней. А женщины — 72 года, 4 месяца и 4 дня*. Если сравнить с Древним Римом, самым процветающим по тем временам государством, где средняя

продолжительность жизни составляла 20–25 лет, то все вроде бы и не плохо. В конце XIX века долгожителями являлись шведки, жившие в среднем по 45 лет. Но вот в современной Европе, США и Японии продолжительность жизни далеко за 70 лет у мужчин (например, в Японии и Швеции — 77 лет) и за 80 — у женщин. По оценкам специалистов в 2010 году население России сократилось до 136 млн. человек (в 1999 году россиян было 146,3 млн.). Сегодня молекулярным генетикам стало ясно, что многие причины старения организма закодированы в геноме человека. И ученые занялись активным поиском методов «генной инженерии», которые продлевали бы жизнь, не оказывая при этом никаких других нежелательных эффектов.

Мы рождаемся и умираем, но геном человека продолжает «работать». Заглянув в прошлое, вы увидите непрерываемую цепь 50 млрд поколений, растянувшихся на 4 млрд лет эволюции жизни на Земле. Древнейшие гены первых живых организмов все еще работают в наших клетках. Точнее, работают белки, «построенные по рецептам» древнейших генов. Если человечество проживет еще миллион лет, генетического следа многих из тех, кто живет сегодня, не будет в будущем. Некоторые генетические ветви «усохнут», не оставив потомков. Когда-нибудь и человек как вид может исчезнуть с лица Земли. Большинство видов на Земле существовали не более 10 млн лет, и многие не оставили после себя никаких дочерних видов. Нашему виду уже около 5 млн лет, и никаких новых видов людей от нас пока не произошло. Если человечество погибнет, то все наши гены исчезнут и никогда больше не повторятся. Но пока существует жизнь на Земле, у всех живых организмов будут родители и предки, уходящие беспрерывной цепью вглубь времен к самому первому организму, появившемуся на нашей планете.

Пять миллионов лет не затерли «текст» генома человека (во многом благодаря тому, что он записан в цифровой форме), но каждый год жизни делает наше тело менее гибким и подвижным. Менее 50 циклов делений хватает для того, чтобы оплодотворенная клетка превратилась в организм, и еще 100 циклов делений обеспечивают регенерацию кожи и органов у взрослого человека в течение всей его жизни. Яйцеклетка делится один раз, затем каждая дочерняя клетка делится опять и т.д. На 47-м цикле деления тело будет состоять более чем из 100 триллионов клеток. Поскольку многие клетки органов скоро прекращают делиться, для наполнения тела необходимым количеством клеток требуется около 50 циклов делений (некоторые клетки продолжают делиться всю жизнь, обеспечивая регенерацию тканей и органов). Однако, 50 млрд операций копирования за всю историю жизни на Земле не испортили «текст» самых первых генов. Почему?

По крайней мере, часть ответа на этот вопрос кроется в хромосоме 14 в виде гена *TER*. Продуктом этого гена является белок, который входит в состав одной из самых удивительных биохимических машин — *теломеразы*. Отсутствие теломеразы в клетках ведет к их «старению».

В 1972 году Джеймс Уотсон заметил, что белковая машина копирования ДНК, называемая полимеразой, не может начать считывание ДНК с самого начала. Молекуле полимеразы сначала нужно прикрепиться к цепи ДНК, в результате какая-то часть нуклеотидов оказывается за активным центром полимеразы и не копируется. Каждый раз скопированный текст становится чуть короче оригинала. Представьте себе копировальную машину, которая обеспечивает идеальное качество, но всегда начинает

копирование текста со второй строки и заканчивает на предпоследней строке. Единственный способ справиться с такой ненормальной машиной — это заполнить первую и последнюю строки бессмысленными повторами букв, которые не жалко потерять. Именно так и поступают хромосомы. Каждая хромосома представляет собой длинную страницу текста, который копируется полимеразой полностью, за исключением самого начала и самого конца. Поэтому на своих концах хромосомы содержат бессмысленный текст более чем из тысячи повторов «фразы» TTAGGG.

Такие повторяющиеся фрагменты ДНК называются *теломерами*. Благодаря наличию теломер на концах хромосомы неуклюжесть полимеразы не приводит к потере жизненно важной информации. Самый-самый (в данном случае левый) кончик хромосомы человека выглядит так:

TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG...

За короткими повторами располагаются более длинные повторяющиеся последовательности. Эти последовательности защищают основную часть ДНК от действия ферментов, которые в их отсутствие разрушали бы молекулы ДНК. Концевые участки хромосом не статичны. Каждая следующая копия короче предыдущей. Каждый раз после копирования хромосомы число теломер на концах уменьшается. После снятия сотни копий хромосома становится настолько короткой, что под угрозой оказываются важные гены. В среднем теломерные концы хромосомы уменьшаются на 31 «букву» в год, но в тканях с высокой скоростью деления концы хромосом «сгорают» значительно быстрее. Чтобы не происходила потеря генетического материала при делении клеток, у эмбрионов концы молекул ДНК наращиваются перед каждой репликацией короткими повторяющимися последовательностями. В этом участвует специальный фермент. Однако в клетках взрослого организма этот фермент перестает работать, и в результате хромосомы постоянно укорачиваются, съеживаются, как шагреневая кожа, при каждом цикле репликации ДНК. Так происходит до определенного предела, после чего деление клеток становится, по-видимому, невозможным и наступает их гибель. Вот почему клетки стареют и умирают к определенному возрасту. К восьмидесяти годам на концах хромосом остается в среднем 60% от числа теломер, которые были при рождении. Но почему гены не «затираются» в яйцеклетках и сперматозоидах - прародителях всех остальных клеток организма? В этих клетках теломераза работает постоянно, наращивая «сгорающие» концы хромосомы за счет добавления новых теломер.

Следует отметить еще одну интересную особенность: «фраза» TTAGGG, которая повторяется несколько тысяч раз на концах хромосом, совершенно одинакова у всех млекопитающих. Более того, она одинакова у всех животных и грибов, начиная от простейшей трипаномы, вызывающей сонную болезнь, или плесени (у растений эта «фраза» отличается лишь дополнительной буквой Т в начале: TTTAGGG). Совпадение не случайно. Теломераза использовалась еще у самых древних организмов, и «шаблонная» РНК с тех пор почти не изменилась. Сейчас уже известны все 3 гена теломеразы у человека: они называются TEP1, TER и TERT. Среди всех прочих генов, влияющих на старение организма, гены теломеразы в наибольшей степени подходят под определение «гены молодости». Теломераза является настоящим «эликсиром вечной жизни» для клеток. В августе 1997 года мир облетела новость, что компании Genon удалось

клонировать часть теломеразы. Цена акций компании сразу удвоилась. И не столько из-за ожиданий, что это открытие принесет нам вечную молодость, сколько из-за того, что изучение теломеразы открывает перед нами новые перспективы в борьбе с раком. Оказалось, что раковые клетки не могут жить без теломеразы. Исследователи компании Genop продолжили работу по созданию «бессмертных клеток» с помощью теломеразы. В одном из экспериментов были взяты две лабораторные культуры клеток, в которых отсутствовал ген теломеразы. Внедрение этого гена в клетки вело к тому, что они становились способными делиться бесконечно, «не теряя своей молодости», тогда как контрольные культуры клеток давно умерли.

В организме взрослого человека ген теломеразы выключен во всех тканях за редким исключением, но этот ген активно работает в организме эмбриона. С момента выключения гена теломеразы жизнь человека «ставится на счетчик». С этого времени длина теломер на концах хромосом отмеряет число делений в клетках разных тканей, и в определенный момент укорачивание хромосом с концов достигает предела, за которым следует смерть клеток. А вот в злокачественных раковых клетках этот ген не выключается.

Похоже, что отсутствие теломеразы служит причиной, ведущей к старению и умиранию клеток. Но является ли это основной причиной старения и умирания всего организма? Большинство неприятных вещей, ассоциируемых со старостью, таких как рак, дряхление и ослабление тонуса мышц, окостенение сухожилий, седые волосы, снижение эластичности кожи, не имеют ничего общего с проблемой деления клеток. В случае с раком проблема как раз и состоит в том, что клетки делятся слишком активно и безостановочно.

Кроме того, виды животных сильно различаются по продолжительности жизни. Более крупные животные, например слон, живут обычно дольше мелких животных, что может показаться странным, так как для того чтобы вырос слон, требуется значительно больше делений яйцеклетки, чем для получения мыши. Вроде бы, это противоречит теории о том, что деление клеток ведет к их старению. Отметим ещё, что малоподвижные животные, такие как черепахи и ленивцы, живут дольше. Эти наблюдения ведут к следующему выводу, который подтверждают и врачи: **всем животным отпущено одинаковое число дыханий**. Слон живет дольше мыши, но и пульс, и частота дыханий у него значительно медленнее. Если жизнь измерить числом дыханий, то окажется, что продолжительность жизни у слона и мыши примерно одинакова.

Длина теломер на наших хромосомах рассчитана на 75-90 лет жизни. Число копий в теломерах у разных людей может колебаться от 7000 до 10 000, причем длина теломерных окончаний наследуется. Возможно, что именно этим объясняются факты долгожительства членов отдельных семей, или даже представителей отдельных народов. Но конечно же, длинные теломеры не спасут полностью больной организм или организм с поврежденными тканями.

Старение оказалось признаком, который находится под контролем многих генов. Джордж Мартин подсчитал, что на процесс старения у человека влияют до 7 000 генов, т.е. 10% от общего числа генов. Поэтому абсурдно называть какой-то отдельный ген

геном старения. Старение представляет собой практически одновременное разрушение многих систем организма, так что любой ген, определяющий функциональность той или иной системы, можно отнести к генам старения. И здесь есть своя эволюционная логика. Любой ген безнаказанно может накапливать в себе мутации, если их разрушительное влияние проявится уже после окончания репродуктивного периода жизни.

Совсем не случайно получилось, что долгоживущие линии клеток человека, поддерживаемые в лабораториях всего мира, произошли из раковых опухолей. Раковым клеткам нужна активная теломераза. Опухоль черпает силы в «эликсире молодости и бессмертия». Но, забирая теломеразу и разрастаясь, раковые клетки способствуют старению других клеток. Частота возникновения онкологических заболеваний прямо пропорциональна возрасту. У одних видов эта кривая растет быстрее, у других медленнее, но сохраняется та же зависимость. ***Нет ни одного организма на Земле, у которого частота возникновения рака в юном возрасте была бы больше, чем в старости. Возраст является «самым канцерогенным фактором».*** Все остальные факторы окружающей среды, и в частности такие, как курение, являются второстепенными. Ткани, предрасположенные к возникновению раковых опухолей, отличаются от других тканей тем, что в них деление клеток происходит чаще для восстановления повреждений, причиняемых другими факторами. К таким тканям относятся кожа, семенники, легкие, позвоночник, желудок и лимфоциты крови. Теперь понятно, почему удачное клонирование белков теломеразы в компании Geron вызвало такой ажиотаж среди врачей, работающих над созданием лекарств против рака. Если удастся найти в теломеразе «уязвимое место», то раковую опухоль можно будет смертельно поразить, заставив ее «стареть» с каждым циклом деления.

Одна из причин одряхления организма заключается в накоплении губительных ошибок и других повреждений генов, возникающих в течение жизни индивидуума в процессе деления клеток и репликации ДНК.

Сейчас генетики установили, что в организме действуют программы, нацеленные не только на жизнь, но и на смерть. Считается установленной своего рода «запрограммированность» клеток на смерть. В частности, описан так называемый «лимит Хейфлика», согласно которому ***клетка не может делиться более 50 раз***. Считается, что клетка умирает не потому, что «состарилась» и «износилась», а потому, что сама «кончает счеты с жизнью». И такое «самоубийство» клеток (этот процесс назван красивым словом ***апоптоз***) запрограммировано в нашем геноме.

Когда же и за счет чего апоптоз происходит? В норме он нужен человеку с самого начала его существования для нормального формирования человека из единичной клетки — зиготы. Без апоптоза мы с вами имели бы хвосты, жабры и перепонки между пальцами. Но в результате этого процесса все рудиментарные органы безболезненно «исчезают». Кроме того, во взрослом организме благодаря апоптозу ежедневно самоуничтожаются миллиарды старых клеток, а также клеток, зараженных вирусом. Ради своих соседей, ради всего организма, чтобы не нанести ему вред, зараженная клетка «самоликвидируется». Но апоптоз происходит и в нормальных клетках после определенного времени их жизни в организме. Клетка по сигналу из генома умирает, и новая клетка приходит ей на смену. Например, клетки крови, потрудившись определенное время на благо человека, отмирают,

а на их место поступают новые «молодые» труженики. Самоубийство клетки происходит только тогда, когда она получает «специальный приказ» на самоуничтожение. А отдают этот приказ особые белки, которые начинают вырабатываться в нужном месте и в нужный момент. Вся эта сложная программа строго контролируется большим числом генов: одни стоят на страже полноценных клеток, другие дают команду на уничтожение исчерпавших свой срок или подвергшихся мутациям — все старое и отжившее организму только мешает. И вот наступил момент, когда многие гены-убийцы были найдены. За это открытие в 2002 году трем ученым (С. Бреннеру, Дж. Сулстону и Р. Хорвицу) была присуждена Нобелевская премия. Новые данные породили идею, которую высказал российский академик В.Скулачев: «Возможно, и у целого организма, как у единичных клеток, существует генетически запрограммированный механизм самоуничтожения». Однако пока обо всем этом мы мало знаем.

Все, о чем говорилось выше — пока лишь отдельные вехи на пути медицинской геномики к коррекции процессов старения. Ученые пока не претендуют на открытие «источника вечной молодости», но имеют веские основания надеяться замедлить старение людей в ближайшем будущем. Сейчас очевидно, что старение, как и любая другая важная биологическая функция, обусловлено параллельным действием множества довольно сложных и пока еще плохо изученных молекулярных механизмов. Кроме того, не следует забывать, что старение нашего организма зависит не только лишь от генов. Существенную роль в определении продолжительности времени старения и наступления смерти играют многие внешние факторы, в первую очередь условия жизни, питание и образ жизни человека. Все эти факторы, так или иначе, влияют на работу различных наших генов. Несмотря на то, что многие из них оказывают вроде бы второстепенное влияние на продолжительность жизни, выяснение их природы может оказаться весьма полезным для того, чтобы научиться замедлять старение.

Следует отметить, что и без вмешательства молекулярной генетики мы постепенно стареем. В докладе Комитета по народонаселению ООН, сделанном в 2002 году, говорится о том, что «человечество впервые в своей истории сталкивается с феноменом старения населения». Сегодня (2004) людей, уже отметивших свое столетие, на Земле около 150 тысяч. А тех, кому исполнилось 80 и больше, — 66 миллионов. По данным ООН, в мире сегодня проживает 629 миллионов людей в возрасте свыше 60 лет. Если этот рост будет продолжаться в том же темпе, то к 2050 году их станет в три раза больше: два миллиарда.

А вообще-то нужно задуматься — нужно ли человеку бессмертие? Если хорошо поразмышлять, то можно и усомниться в этом. Недаром же мудрый царь Соломон отказался принять эликсир жизни, не желая жить дольше, чем близкие ему люди. А вот жить долго, причем желательно в бодром и дееспособном состоянии, действительно было бы весьма заманчивым. Лет, скажем, 150–200... Но будем помнить слова Жан-Жака Руссо: «Жить — это не значит дышать, это значит действовать. Не тот человек больше всего жил, который может насчитать больше лет, а тот, кто больше всего чувствовал жизнь». И еще высказывание Сенеки: «суть не в том, сколько лет живет человек, а в том, как он живет». Мы ведь не просто хотим выживать, а полноценно жить.

Трансгенез

Добавленный в геном ген называется *трансгеном*, а организм, полученный в результате такой операции, называется *трансгенным организмом*. В популярной литературе этот процесс известен под названием *генетическая модификация*, но это не совсем точное определение, так как полученные в результате традиционной селекции организмы также в какой-то степени подвергаются генетической модификации. Более точные термины «*генетически модифицированные организмы*» и «*генетически модифицированные продукты*» относятся исключительно к трансгенным организмам.

Ключевое различие между трансгенными организмами и организмами, полученными в результате селекции, состоит в том, что трансгенная ДНК может быть перенесена практически из *любого* другого организма, и это невероятно увеличивает возможности комбинирования признаков. При традиционной селекции желательный аллель получали от особей того же или близкородственного вида. Теперь же, если это необходимо в каких-то целях, гены рыб, например, можно перенести в растение, а гены бактерий — в млекопитающее. Таким образом, возможности преобразования ограничены теперь исключительно воображением, и многих это заставляет задуматься, особенно если знать, насколько часто воображение в истории человечества оказывало поистине разрушающее воздействие.

Трансгенная модификация (трансгенез) привлекательна еще и своей скоростью. Новую ДНК можно добавить в считанные часы или дни. Генетически модифицированный организм обычно вырастает в течение нескольких недель или месяцев, после чего он готов для опытов или потребления. При традиционных методах селекции новый ген внедряется через несколько поколений, и отбор длится порой десятки лет.

Трансгенез в сельском хозяйстве

Трансгенез — очень мощное орудие. С его помощью можно сделать сельское хозяйство более выгодным и эффективным, улучшить качество пищи, например, сделать свинину или говядину менее жирными. Можно увеличить количество пищи, получаемой с одного растения или животного: корова может давать значительно больше молока, курица — больше яиц, а пшеничный колос — больше зерна. Желательно было бы получить такие растения, которые имели бы собственные гены, обеспечивающие «добычу» необходимого для растений азота непосредственно из воздуха, а не из дорогостоящих удобрений. Азот, доля которого в воздухе составляет 79%, одна из самых важных составляющих белков и нуклеиновых кислот. Однако растения способны усваивать только *фиксированный* азот, то есть находящийся в молекулах аммиака или нитратов. Аммиак образуется в результате химической реакции $3\text{H}_2 + \text{N}_2 = 2\text{NH}_3$, как правило, при помощи фиксирующих азот бактерий. Эти бактерии часто обитают в корневых клубеньках бобовых, таких как бобы и горох. Промышленным способом также можно получить аммиак, но для такого рода фиксации требуется большое количество энергии. Кроме того, внесение химических удобрений в почву портит экосистему и загрязняет окружающую среду. Традиционно

фермеры удобряли землю, выращивая сначала на ней азотфиксирующие растения, а затем перепахивая ее под другую культуру. Но ведь так заманчиво получить растения с собственными генами фиксации азота (*nif*). В бактерии *Klebsiella pneumoniae* гены *nif* образуют скопления, и их вполне можно перенести в клетки сельскохозяйственных растений.

Растения можно также сделать устойчивыми к насекомым-вредителям или грибковым заболеваниям. Из-за насекомых фермеры ежегодно теряют значительную часть урожая. Некоторые корпорации уже проводили эксперименты по внедрению генов устойчивости к насекомым в некоторые растения, такие как кукуруза. При этом они использовали вырабатывающие токсин Bt-гены, полученные от бактерии *Bacillus thuringiensis*. Растения, модифицированные таким образом, имеют свою защитную систему против насекомых. Другой подход состоит в том, чтобы модифицировать растения при помощи некоторых генов бактерий, устойчивых к гербицидам, особенно к глифосфату (торговое название Roundup). Тогда фермеры получают возможность обрызгать свои поля этим гербицидом и уничтожить все сорняки, не затрагивая при этом культурные растения. Таким образом, сельское хозяйство станет более эффективным. Но все эти способы имеют и обратную сторону. Они угрожают здоровью человека, стабильности экосистемы, а также самому сельскому хозяйству.

При помощи трансгенных методов можно улучшить питательную ценность растений: трансгенный «золотой рис», например, отличается повышенным содержанием витамина А. Гены устойчивости к соли позволяют выращивать растения на неблагоприятной почве с высоким содержанием соли, например, некоторые виды помидоров в засушливых районах Израиля. В некоторых районах, тех, что расположены близко к морю, содержание соли в почвах естественным образом повышенное. Но кроме этого, засоление почвы представляет собой угрозу по всему миру, поскольку концентрация соли в почве увеличивается в результате экстенсивной ирригации. Выведение растений, устойчивых к соли, представляет собой одну из целей промышленной генетики наряду с выведением растений, устойчивых к жаре, холоду и разнообразным минеральным веществам.

Трансгенез в других отраслях

Некоторые исследователи пытаются вывести растения для синтеза вакцин. Это могло бы в большой степени облегчить вакцинацию населения, поскольку человеку было бы достаточно всего лишь съесть какой-нибудь продукт. Такой метод вакцинации мог бы значительно сократить расходы, ведь сейчас много средств тратится на то, чтобы подготовить вакцину к длительному хранению, доставить ее на место и нанять врачей для ее инъекции.

Трансгенные микробы представляют собой потенциальные «фабрики» по производству различного рода белков. В настоящее время ген человеческого инсулина внедрен в некоторые бактерии, которые служат дешевым источником этого средства в качестве альтернативы инсулину, получаемому из свиней или коров, который использовали прежде.

В наше время основаны частные компании для осуществления разнообразных трансгенных проектов. Транснациональные корпорации, такие как «Доу Кемикал», «Инко», «Монсанто» и «Эли Лилли» вкладывают многомиллионные средства в такие компании, как «Сетус» (Беркли) и «Байоджин» (Швейцария), обещающие создать технологию, альтернативную микроэлектронике. Порой кажется, что единственными ограничениями в этой области являются воображение и степень талантливости исследователей. Перед недавними местными выборами в Онтарио власти провинции заявили о многомиллионном проекте развития биотехнологий, которые, судя по ожиданиям, должны обеспечить значительный прорыв в области медицины, горного дела, лесного и сельского хозяйства, экологии и энергетики. Помимо всего прочего, ожидается появление новых азотфиксирующих растений, а также бактерий, которые очищали бы загрязнения, выделяли минералы и вырабатывали алкоголь из промышленных отходов.

Генетически модифицированные продукты - ГМП

В последнее время очень актуальной является тема использования в пищу генетически модифицированных продуктов. Генетически модифицированные продукты вызвали бурную дискуссию в последнее время. И пока ученые всего мира спорят о вреде и пользе этих продуктов, миллионы людей уже употребляют их. Генетическая модификация отличается целенаправленным изменением генотипа организма в отличие от случайного, характерного для естественного и искусственного мутагенеза.



Генетически модифицированные организмы создаются методами геной инженерии - науки, которая позволяет вводить в геном растения, животного или микроорганизма фрагмент ДНК из любого другого организма с целью придания ему определенных свойств. Например, томаты получили ген морозоустойчивости от арктической камбалы, картофель получил ген бактерии, чей яд смертелен для колорадского жука, рис получил ген человека, отвечающий за состав женского молока, который делает злак более питательным. Усиление желаемых черт традиционно проводится путем селекции, но обычные методы селекции растений могут занимать очень много времени и часто не эффективны. С помощью геной инженерии, с другой стороны, можно создать растения с точными желаемыми чертами очень быстро и с большой эффективностью. Например, генетики могут выделить ген, ответственный за засухоустойчивость и вставить этот ген в растение. Новые генетически модифицированные растения станут засухоустойчивыми. Гены могут быть перемещены не только от растения к растению, но и гены от неживотных организмов также могут быть использованы.

Гены могут быть перемещены не только от растения к растению, но и гены от неживотных организмов также могут быть использованы.

Экспериментальное создание генетически модифицированных организмов началось еще в 70-е годы XX века. В 1992 г. в Китае стали выращивать табак, устойчивый к пестицидам. В 1994 г. в США появились генетически модифицированные (ГМ) помидоры, устойчивые к транспортировке. С этого времени производство ГМП набирало обороты и сейчас мы можем встретить ГМ сою, кукурузу, рис, картофель, помидоры, рапс, сахарную свеклу, пшеницу, горох, подсолнечник, папайю, хлопок, табак. Сейчас многие страны используют ГМП. Среди них США, Канада, Китай, Австралия, Аргентина, Мексика, Уругвай. В Швейцарии же, напротив, был проведен референдум, и эта страна официально сказала “нет” трансгенным продуктам. США является крупнейшим производителем ГМП, 80% продуктовых товаров США изготавливаются с использованием генетически модифицированных ингредиентов. Современные биотехнологические компании, занимающиеся производством трансгенных продуктов, развиваются стремительными темпами. Многие известные компании используют ГМИ: Coca-cola, Pepsi, Nestle, Mars, Uncle Bens, и др. В 1976 году Национальным институтом здоровья (США) была разработана система правил, строго регламентирующая проведение работ с рекомбинантными ДНК. В начале 1980-х годов в США правительственными организациями была проведена всесторонняя проверка некоторых линий ГМО. После того, как была доказана безопасность их применения, эти линии организмов получили допуск на рынок.

В настоящее время в среде специалистов преобладает мнение об отсутствии повышенной опасности продуктов из генетически модифицированных организмов в сравнении с продуктами, полученными из организмов, выведенных традиционными методами (см. дискуссию в журнале Nature Biotechnology v.25 (2007), No 7).

Как отмечается в докладе Генерального Директората Европейской комиссии по науке и информации: «Главный вывод, вытекающий из усилий более чем 130 научно-исследовательских проектов, охватывающих 25 лет исследований и проведенных с участием более чем 500 независимых исследовательских групп, состоит в том, что биотехнологии и, в частности, ГМО как таковые не более опасны, чем, например, традиционные технологии селекции растений».

Пищевые продукты, получаемые из видов, выведенных традиционными методами селекции, употребляются в пищу сотни лет, и продолжают появляться новые виды. Сорты, обладающие по сути такими же свойствами, выводятся и методами генетической модификации путем переноса одного или нескольких генов. Принято считать, что обычные методы выведения новых сортов культур более безопасны, чем технология генной модификации. Однако, анализ путей и механизмов, посредством которых в пищу могут попадать или в ней образоваться потенциально опасные для здоровья факторы, показывает, что ***пищевые продукты, полученные методами генетической модификации, по своей природе не представляют какого-то уникального риска.*** Скажем, традиционные химические удобрения столь же потенциально опасны, как и ГМП. Разница лишь в том, что употребление продуктов, выращенных на химических удобрениях, имеет несколько больший опыт по сравнению с употреблением ГМП. Изменения изначально присущих пищевых характеристик, показателей токсичности, аллергенности пищевых продуктов могут произойти вследствие изменений в экспрессии

генов независимо от того, вызваны они традиционными методами селекции или же методами генетической модификации. Тем менее, в настоящее время в странах ЕС продукты, полученные методами генетической модификации, подвергаются более жесткой оценке и пристальному изучению, чем продукты, полученные другими способами. Это происходит не потому, что такие продукты создают больший риск, а, скорее всего, как результат конкуренции различных компаний на рынке сбыта продуктов.

Мутации

*Изменчивость — источник всех отпад,
Суть музыки и вечности уклад.*

Джон Донн

Каждый человек уникален. По этой причине между любыми двумя людьми, если они не однойцовые близнецы, всегда имеются значительные индивидуальные различия (их называют различиями в фенотипе). Они проявляются во многом, в частности, во внешности, в физических возможностях, в отношении предрасположенности к развитию определенных заболеваний, в реакции организма на воздействие факторов окружающей среды или лекарственных средств, в умственных способностях и поведении. Однако, как оказалось, в 3,2 миллиардах генетических букв, из которых состоит ДНК человека, 99,9 процента букв одинаковы у всех людей. Выходит, что всего от одной десятой процента генома зависит, кто мы есть, — высокие или низкие, красивые или не очень, больные или здоровые, сильные или слабые, умные или глупые, оптимисты или пессимисты, добрые или, наоборот, жестокие и так далее. Различия между нуклеотидными последовательностями ДНК разных индивидуумов связаны главным образом с тем, что за время длительной человеческой эволюции в нашем геноме накопилось довольно много случайных, вызванных разными причинами, изменений. Эти «опечатки» в ДНКовом тексте, которые каждому из нас достаются от двух родителей в случайном сочетании и наследуются, называют мутациями.

Мутация — стойкое (то есть такое, которое может быть унаследовано потомками данной клетки или организма) изменение генотипа, происходящее под влиянием внешней или внутренней среды. Мутации в ДНК — естественные наследуемые изменения — «опечатки» в ДНКовом тексте. Каждый раз, когда клетка в очередной раз делится, необходимо выполнить грандиозную задачу — копировать свыше 3 млрд. букв. В клетке этим занимается целая армия специальных ферментов, которые выполняют свою гигантскую работу в среднем за один рабочий день (7 часов). При этом неправильные буквы первоначально возникают в 10000 участках нового ДНКового текста, а потом эти же ферменты, выступая уже в роли «корректоров», исправляют его. В конечном итоге при копировании ДНК остается только 1 ошибка на 10 млн. п. н. Из этого легко понять, что чем больше раз копируется (реплицируется) ДНК, тем больше в ней накапливается ошибок.

Естественная мутация — редкое событие. Вероятность того, что данный нуклеотид в ДНК потомка будет изменён по сравнению с родительским, равна примерно 10^{-9} . Однако для громадных промежутков времени, на протяжении которых разыгрывается

эволюционный процесс, для всего генома, состоящего из 3 млрд нуклеотидов, это ощутимая величина. Особи с вредными для организма нарушениями не выживают или не участвуют в размножении, и мутации далее не передают. Полезные же и безвредные изменения могут наследоваться потомками: так из поколения в поколение генетическая информация преобразуется — в этом и заключается генетическая суть процесса эволюции.

Мутации имеют разнообразный характер. В первую очередь это «точечные мутации». Такие мутации представляют собой опечатки в ДНКовом тексте, когда одна из 4 букв выпадает из текста или заменяется на какую-нибудь другую из них. Мутации могут представлять собой и более сложные изменения ДНКового текста, в виде вставки в готовый текст других «букв» и текстов или, наоборот, потери ряда «букв», «слов» или целых «предложений».

Важно отметить, что мутации генов не всегда приводят к негативным последствиям — они иногда могут быть даже полезными для конкретного индивидуума. Приведем один пример. Некоторые спортсмены используют в качестве допинга гормон эритропоэтин, который стимулирует размножение клеток крови. За это их строго наказывают. А вот у двухкратного призера зимних Олимпийских игр 1964 года в Иннсбруке финна Еро Мянтиранта имелась редкая мутация в гене-рецепторе этого гормона (выяснилось это значительно позже). Эта мутация, доставшаяся спортсмену от деда, и внесла существенный вклад в его победы. Дело в том, что благодаря мутации у него образовывалось в крови красных кровяных клеток на 50% больше, чем в норме, что приводило к существенному повышению обмена кислорода и сильно увеличивало выносливость организма к перегрузкам. Мутации делятся на *спонтанные* и *индуцированные*. Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных для него условиях окружающей среды с частотой около 10^{-9} — 10^{-12} на нуклеотид за одну клеточную генерацию. Они появляются постоянно в ходе процессов, происходящих в живой клетке: репликации ДНК, генетической рекомбинации и др. Индуцированными мутациями называют наследуемые изменения генома, возникающие в результате тех или иных мутагенных воздействий окружающей среды. Существуют факторы, способные заметно увеличить частоту мутаций — мутагенные факторы. К ним относятся:

- физические мутагены — ионизирующие излучения, в том числе естественного радиационного фона, ультрафиолетовое излучение, высокая температура и др.,
- химические мутагены — вещества, вызывающие мутации,
- биологические мутагены — например, ретровирусы.

Излучение

Следует несколько слов сказать о различных видах излучения. Самый известный вид — электромагнитное излучение, примером которого является обычный свет. Это излучение состоит из небольших частичек энергии (фотонов), которые ведут себя как

одновременно движущиеся электрическая и магнитная волны: каждая волна обладает определенной длиной; чем короче длина волны, тем больше энергия излучения. Электромагнитный спектр включает в себя видимый свет с длиной волн приблизительно от 400 (фиолетовый) до 800 (красный) нанометров:

Видимый свет имеет достаточно энергии, поглощаемой электронами разного рода молекул. Мы видим свет, потому что определенные пигменты в наших глазах воспринимают электромагнитные волны такой длины. Цвет зависит от молекул, которые поглощают электромагнитные волны одной длины и отражают волны другой длины. (Растения, например, имеют зеленый цвет, потому что пигмент хлорофилл поглощает волны красного и синего цветов, энергия которых используется для метаболизма растений; волны зеленого цвета он отражает.) **Получив дополнительную энергию, молекула может вступить в разного рода химические процессы.** Ультрафиолетовые волны обладают большей энергией, чем видимый свет, поэтому они вызывают серьезные химические повреждения, включая мутации. Однако основная часть ультрафиолетовых лучей никогда не достигает поверхности планеты, так как ее поглощает **защитный озоновый слой атмосферы**. Серьезную озабоченность вызвало сообщение, что сверхзвуковые самолеты и фторуглеродороды, попадающие в атмосферу при использовании обычных аэрозольных баллончиков, разрушают озон и что это уже произошло со значительной частью озонового слоя Земли. Озоновый слой защищает нас от опасного ультрафиолетового излучения, приходящего от Солнца. Причем уменьшение озонового слоя способно привести к гораздо худшим последствиям, нежели повышенная частота рака кожи. Сейчас использование фторуглеродородов крайне ограничено и контролируется международными соглашениями.

Электромагнитное излучение с длиной волны от 10^{-8} до 10^{-11} м называется **рентгеновским. Гамма-излучение** — это электромагнитное излучение с еще меньшей длиной волны. Его источником служат ядра некоторых элементов. Энергия рентгеновских волн настолько велика, что они выбивают электроны из атома или молекулы, превращая атом или молекулу в положительно заряженный **ион**. Поэтому это излучение называют также **ионизирующим**. Оно приводит к серьезным последствиям. Свободные электроны проносятся по всей клетке, вышибая электроны из других атомов, и поглощаются другими атомами. Ионы способны вступать в различные химические реакции. Рентгеновские лучи бывают «жесткими» и «мягкими», в зависимости от энергии и последствий.

Корпускулярное излучение, или радиация

Корпускулярное излучение, или радиация, отличается от электромагнитного. Оно состоит из субатомных частиц с очень большой энергией, которые испускаются радиоактивными атомами. Бета-частицы — это высокоэнергетичные электроны; альфа-частицы — группа из двух протонов и двух нейтронов. В повседневной жизни мало кому приходится сталкиваться с большой радиацией, кроме ученых, исследующих радиоактивные вещества в лабораториях, но все мы постоянно подвержены воздействию **фоновому излучению**. Во-первых, существует небольшое излучение радиоактивных элементов Земли. Во-вторых, до поверхности Земли (особенно в горах) доходит часть

космического излучения, представляющего собой потоки электромагнитных волн и частиц в космическом пространстве. В приводимой ниже таблице показано количество фонового излучения, которое обычно получает человек за год. Для сравнения приведены дозы излучений от искусственных источников.

Таблица. Примерные дозы излучений

<i>Источники излучения</i>	<i>Средняя доза на человека, мбэр в год</i>
<i>Естественные источники</i>	
Космическое излучение	28
Земное излучение	26
Пища	28
<hr/>	
<i>Всего</i>	82
<i>Искусственные источники</i>	
<i>Рентгеноскопия</i>	
• Пациенты	20
• Персонал	< 0,15
<i>Радиофармацевтические препараты</i>	
• Пациенты	2-4
• Персонал	< 0,15
• Потребительские товары	4-5
<i>Служащие</i>	
• Национальные лаборатории	< 0,20
• Промышленность	< 0,01
• Военные	< 0,04
• Выпадение осадков при испытании ядерного оружия	4-5
<i>Коммерческая атомная энергетика</i>	
• Окружающая среда	< 1
• Персонал	< 0,15
• Разное (воздушный транспорт, телевидение)	< 0,50
<hr/>	
<i>Всего</i>	30-40

«Молекулярные генетические часы»

Мутация в соматической клетке сложного многоклеточного организма может привести к злокачественным или доброкачественным новообразованиям, мутация в половой клетке — к изменению свойств всего организма-потомка. Однако в очень редких случаях мутация может привести к появлению у организма новых полезных признаков, и тогда последствия мутации оказываются положительными; в этом случае они являются средством адаптации организма к окружающей среде. При существенном изменении условий существования те мутации, которые раньше были вредными, могут оказаться полезными. Таким образом, мутации являются материалом для естественного отбора.

Генетические тексты двух человек отличаются друг от друга примерно одной буквой из тысячи. Остальные 999 нуклеотидов у них одинаковы. Конечно же, замены не распределены равномерно в ДНК - их больше в некодирующих («молчащих», «эгоистичных») участках. В каждой зародышевой клетке возникает несколько мутаций, отличающих ее геном от родительского. Если мутация затрагивает «молчащие» участки ДНК, то она обычно никак не проявляется в фенотипе. Однако методами генного анализа такие мутации можно обнаружить. Поскольку чаще всего мутации происходят в результате естественных причин, то в предположении, что основные свойства внешней среды не менялись, получается, что частота таких мутаций должна быть примерно постоянной. Этот факт можно использовать для изучения датировки эволюции различных видов, в том числе и человека. Соответствующий метод был назван "молекулярными часами". Человечество (геном человека) накапливает примерно 100 новых мутаций за одно поколение. Скорость хода "молекулярных часов" была «откалибрована» по скорости изменения ДНК тех видов, время расхождения которых было известно по ископаемым останкам. Однако точность этих методов по статистическим причинам не очень высока - ошибка в молекулярных датировках может составлять 20-30%.

«Молекулярные часы» довольно точно показывают, как часто, скажем, за тысячу лет (в среднем) в ДНК того или иного гена или генома в целом происходят мутации. На этой основе по различиям в ДНК можно судить о том, как давно два разных вида организмов, время возникновения которых неизвестно, были одним видом, когда произошла их дивергенция, то есть расхождение на две разные ветви эволюции. Таким же путем можно сравнивать человеческие популяции или даже ДНК отдельных людей и судить об общности их происхождения или родственных связях. В частности, по «молекулярным часам» удалось оценить более точно время отделения человека от обезьян (5 миллионов лет тому назад). Пока данная группа людей живет вместе, появляющиеся у них мутации распространяются по всей группе. Если же группа разделилась на две, процесс накопления мутаций идет в них независимо. Способ датировки эволюционных событий по генетическим изменениям основан на постоянстве числа накопленных мутаций за определенный отрезок времени. Лишь небольшая часть этих мутаций (преимущественно в белок-кодирующих областях) вредна. Большинство мутаций, по современным представлениям, нейтральны (то есть не оказывают какого-либо полезного или вредного влияния на их обладателя). Они не отсеиваются отбором и, раз появившись, передаются из поколения в поколение.

Исследование мутаций в митохондриальной ДНК (митДНК наследуется по материнской линии) и в Y-хромосомах (наследуется по отцовской линии) широко используется в эволюционной биологии для изучения происхождения рас и народностей, реконструкции биологического развития человечества. Массовый анализ митДНК из разных рас показал, что одни митДНК отличаются от других числом замен одних нуклеотидов другими, то есть числом мутаций. Были определены такие показатели, как количество индивидуальных мутаций, их расположение и тип. Эти получившие широкую известность данные выявили общность происхождения всех ныне живущих людей по женской линии (митохондриальная «Ева») и по мужской линии (Y-хромосомный «Адам»).

Поиск родственников генетическими методами по останкам (палеогеномика)

Если в начале были человекоподобные обезьяны, то кто был после них? Сохранилось ли какие-нибудь достоверные исторические источники об этом? Современные люди, при всей генетической близости друг к другу, весьма отличаются по своим физическим и умственным характеристикам. Человеческий рост колеблется от 120 см у пигмеев до 215 см у народа масаи; цвет кожи, благодаря различному содержанию меланина, — от черного до белого. Очень разнятся черты лица. Объем мозга варьирует от 800 до 2000 кубических сантиметров. С кем же сравнивать этот разноликий образ человека?

Единственное, чем ученые располагают, — это ископаемые останки. Классическая палеонтология — наука о животных и растениях прошлых геологических эпох — уже давно изучает ранние этапы эволюции жизни по ископаемым останкам. Но обычно через много веков от организма остается лишь минерализованный скелет. Традиционные способы, используемые палеонтологией для исследования, в конечном итоге, дают весьма ограниченные результаты. Но вот за останки принялись молекулярные генетики. И в результате этого родилось целое новое направление в геномике — *палеогеномика*.

Мы уже говорили об останках царской семьи и о том, что из них удалось выделить митДНК, с помощью которой и идентифицировали убиенных. Но в данном случае речь шла об останках, возраст которых менее 100 лет. А что же должно произойти с митДНК в останках, пролежавших в земле тысячи и даже сотни тысяч лет? Как показывают современные теоретические расчеты и конкретные исследования, *наиболее вероятное время «выживания» фрагментов митДНК составляет 30–100 тысяч лет*. Фрагменты ядерной ДНК, вероятно, могут быть получены из таких останков, как зубы и кости, возраст которых достигает *10 тысяч лет*. Значит, примерно на такой период вглубь веков мы и сможем погрузиться с помощью анализа ДНК-текстов.

Первый успех пришел к ученым еще в 1985 г., когда было осуществлено клонирование и определение нуклеотидной последовательности ДНК, выделенной из древней египетской мумии. Чуть позднее была показана возможность анализа митДНК из очень древних образцов при исследовании мозга человека давностью 7000 лет. В дальнейшем изучали митДНК из отдельных давно вымерших видов животных: сумчатого волка, термита в янтаре, мамонта, пещерного медведя и др. В конечном итоге подошла очередь для анализа древних останков человека.

Долгое время считалось, что останки самого близкого родственника человека были обнаружены в 1856 г. в местечке Неандерталь (Германия), отсюда обнаруженный предок получил название неандерталец. Неандертальцы населяли Европу и Западную Азию в период от 300 тыс. до 30 тыс. лет назад. На основе морфологического сравнения неандертальцев с человеком современного типа было предложено три гипотезы: неандертальцы — прямые предки человека; они внесли некоторый генетический вклад в генофонд *Homo sapiens*; они представляли независимую ветвь, которую полностью вытеснил человек современного типа. Для решения вопроса о месте неандертальцев на эволюционном древе и его родстве с человеком было проведено изучение митДНК, выделенных из обнаруженных останков. Конечно же, ядерная ДНК у них за несколько десятков тысяч лет сильно испортилась, развалилась на миллионы коротких фрагментов. По этой причине проще было работать именно с митДНК, которая, как уже говорилось, исходно имеет маленький размер, и в каждой клетке содержится до 100 копий такой ДНК, а не две копии, как в случае ядерной ДНК. ДНК выделяли с огромными предосторожностями в условиях высочайшей стерильности — ученые работали в специальной одежде, напоминающей скафандры, для того чтобы предотвратить даже малейшее случайное загрязнение исследуемых образцов какой-нибудь посторонней ДНК из современных организмов. Удалось «реставрировать» исходную последовательность нуклеотидов в митДНК неандертальца. А далее сравнили эту последовательность и последовательность митДНК современного человека. Различия оказались столь существенными, что это дало основание сделать вывод — ***неандертальцы составляли совершенно самостоятельный, хотя и родственный человеку вид***. А раз это отдельные виды, то ***скрещивание их было невозможно*** — и, следовательно, в геноме человека скорее всего нет генов, полученных напрямую от неандертальцев.

Позднее в пещере Мезмайской на Северном Кавказе российские антропологи нашли кости еще одного неандертальца. Его останки были точно датированы радиоуглеродным методом — им 29 тыс. лет. Доступные для анализа нуклеотидной последовательности ДНК этого ископаемого на 3,5% отличались от более раннего «дюссельдорфца». Тем не менее, оба неандертальца принадлежали к одному генетическому древу, которое явно отличается от древа современного человека.

По различиям в нуклеотидных последовательностях митДНК было приблизительно оценено время расхождения ветвей неандертальца и современного человека. Оно составляет от 500 до 690 тыс. лет. Таким образом, сейчас считается твердо установленным, что ***неандертальцы — это не наши прародители, а просто тупиковая ветвь эволюции***.

К сожалению, пока по найденным к настоящему времени останкам так и ***не удалось найти нашего далекого прямого предка***. Согласно современным представлениям, мы начинаемся скорее всего с кроманьонцев, но остается загадкой, так ли это и кто был до них. Ответ на этот вопрос пока скрыт в глубине веков.

Итак, несмотря на значительные успехи в расшифровке генома человека и в генетическом анализе ископаемых останков, к сожалению, поиск наших предков по останкам пока не дал окончательного ответа. Возможно, эти останки еще предстоит найти. Существенно более интересные результаты были получены палеогеномикой при

анализе ДНК мумий. Это направление исследований часто называют *«генетикой мумий»*. Приведем несколько примеров. Так, анализ ДНК останков людей из древних поселений в различных частях Америки свидетельствует о том, что заселение Америки происходило не тремя волнами миграций, как считалось ранее, а в результате одной большой миграции, которая и привела к появлению современного человека на этом континенте.

Другой пример. Учеными были проанализированы образцы ДНК из сотни мумий, найденных на севере Чили, возраст которых около 1000–1500 лет. Неожиданно в них был обнаружен специфический вариант вируса, вызывающего такое заболевание, как лейкоз. В результате проведенных исследований была показана однотипность вируса, содержащегося в чилийских мумиях и у современных японцев. Эти данные позволили авторам сделать вывод о том, что *переселенцы из Азии, монголоиды, одновременно попали в Японию и в Южную Америку около 10 000 лет назад*.

Результатами такого рода исследований ДНКовых текстов древних популяций могут стать принципиально новые данные о структуре, внутри- и межпопуляционных связях, этногенезе, миграциях популяций человека и об эволюции человека как вида. Однако пока «генетика мумий», как всякая новая наука, несмотря на свою высокую информативность, ставит больше вопросов, чем дает ответов.

«Адам» и «Ева»

Разгадка вопроса о происхождении человека в конечном итоге оказалась спрятанной в самом геноме человека. Не зря же некоторые ученые называют ДНК «величайшим археологическим ископаемым всех времен». Природой, как бы специально для молекулярных генетиков, в ДНК человека заложены два особых, можно сказать исторических, источника: один в ядерном геноме, другой в митохондриальном. Это может вызывать удивление у непосвященного читателя, но для генетиков ничего неожиданного в этом, в общем-то, не было.

Первый из этих ДНКовых текстов — митДНК. Как уже говорилось, митДНК наследуется только от матери, а митДНК отца в ходе формирования зародыша бесследно исчезает. Следовательно, митДНК позволяет исследовать эволюцию человека по материнской линии. Каждый из нас получил митохондрии от своей матери, она — от своей, а та — от своей и так далее. Выстраивается линия родства — генетическая генеалогия, позволяющая ученым заглянуть в весьма отдаленное прошлое.

Другой специфический текст содержится в ДНК мужской Y-хромосомы. С его помощью можно проследивать отцовскую линию эволюции. Мужчина получает Y-хромосому от отца, через него от деда, от прадеда и т. д., и так по мужской линии практически бесконечно, вплоть до тех наших очень далеких предков. И здесь также работают специфические «часы», определяющие возраст Y-хромосомы.

Первоначально генетиками были расшифрованы значительно более простые последовательности нуклеотидов в митДНК. Вскоре выяснилось, что мутации в митДНК накапливаются относительно быстро, но при этом с довольно постоянной скоростью.

Поскольку многие из них не затрагивают непосредственно функции митохондрий, они фактически нейтральны и естественный отбор их не отсеивает. Следовательно, нуклеотидные последовательности митДНК — это быстро идущие «молекулярные часы». Важно также, что митДНК не способна к рекомбинации. Таким образом, единожды возникшая в ней мутация может быть затем легко прослежена у всех ее потомков. В материнских линиях родства наибольшее сходство наблюдается между родными братьями и сестрами, поскольку мутации в их митДНК накапливались лишь в течение одного поколения. Затем степень родства снижается шаг за шагом от двоюродных родственников, происходящих от бабушки по материнской линии, до троюродных с общей прабабушкой по этой же линии и т. д. Чем дальше по генеалогическому древу, тем шире круг родственников с материнской стороны.

Эти рассуждения и привели к представлению о том, что митДНК всех живших и живущих ныне людей происходит в конечном итоге от одной митДНК, которую приписывают некоторой символической женщине-предку. Поскольку библейскую праматерь человеческого рода звали Ева, то женщину-предка назвали — «митохондриальная Ева». Проследив с помощью анализа митДНК генетическую эволюцию рода человеческого по материнской линии, американец Уилсон определил, когда и где жила «прародительница» всего нынешнего населения Земли. «Митохондриальные часы» показали, что она жила приблизительно 200 тысяч лет назад, а место ее существования — северо-восточная Африка. (Позднее некоторые исследователи, соглашаясь с африканским происхождением «Евы», оценили ее возраст несколько иначе — в 150 тыс. лет). Автор открытия, которое явилось мировой сенсацией, стал «крестным отцом» нашей прародительницы, он-то и назвал ее «митохондриальной Евой». Митохондриальная Ева и ее ДНК — научные абстракции, созданные для упрощения расчетов. На самом деле, речь идет об относительно однородной генетической популяции, среди потомков которой большинство ныне живущих людей получили митохондриальную ДНК от одной или нескольких женщин, состоявших в более или менее близком родстве, в то время как потомки других женщин той же предковой популяции не дожили до наших дней, или их гены передавались не исключительно по женской линии. В действительности женщин с митДНК такой же, как у Евы, по-видимому, было довольно много (возможно, несколько сотен). Но если у каких-то древних женщин не рождались девочки, то материнская линия родства на этом обрывалась. В то же время у других женщин рождалось много девочек, и эти линии продолжались. В популяции древних женщин между ними не было существенных отличий, но в результате цепи случайных событий до наших дней могли дожить потомки лишь «одной модели генетической Евы». Не следует считать, что ее митохондрии имели какие-либо преимущества перед другими, все это стало скорее всего результатом простой игры случая, по которому при прочих равных шансах кто-то непременно в конце концов должен выиграть. По независимым оценкам нескольких групп генетиков, размер популяции, к которой принадлежала африканская «Ева», составлял в то время около 10 тыс. человек.

Если была Ева, то должен быть и Адам, который по библейскому сказанию был первым человеком и отцом рода человеческого. В вопросе о «генетическом Адаме» решающее слово оказалось за другим специальным ДНК-овым текстом. Это — последовательность нуклеотидов Y-хромосомы, определяющей мужской пол. Как уже

говорилось, от других хромосом она отличается тем, что передается в человеческой популяции только по мужской линии. Другое важное свойство этой хромосомы — отсутствие в ней, как и в митДНК, рекомбинаций при передаче по наследству. На сегодняшний день мы значительно меньше знаем о «генетическом Адаме», поскольку его генетический маркер — Y-хромосома — значительно более сложен во всех отношениях, чем митДНК — генетический маркер «Евы». Кроме того, оказалось, что Y-хромосома служит важным источником эволюционных инноваций у человека, с ней связано большое число мутаций, лежащих в основе эволюции и приводящих к весьма значительным изменениям генома человека. Иногда шутят: стоящая на двух ногах женская X-хромосома оказалась значительно менее склонной к мутациям, чем одноногая мужская Y-хромосома. Но в каждой шутке есть доля правды. Именно мужчины несут ответственность за множество мутаций, накапливающихся в человеческом геноме. Некоторые полагают, что в этом есть определенный смысл: мужчина — двигатель прогресса, он идет вперед и изменяется соответственно условиям жизни, а женщина — хранительница рода, она должна быть более постоянной и устойчивой.

В ряде лабораторий мира провели сравнение нуклеотидных последовательностей Y-хромосомы разных современных популяций человека с целью построения достоверных отцовских линий родства, ведущих к единственному предку — генетическому праотцу человечества — «генетическому Адаму». И те данные, которые уже имеются в нашем распоряжении, указывают нам, что «генетический Адам» происходит из Африки, где он существовал, то есть там же и примерно в то же время, как и «генетическая Ева». В результате все ныне живущие на Земле люди являются прямыми потомками по мужской линии одной небольшой популяции мужчин, существовавшей в те давние времена.

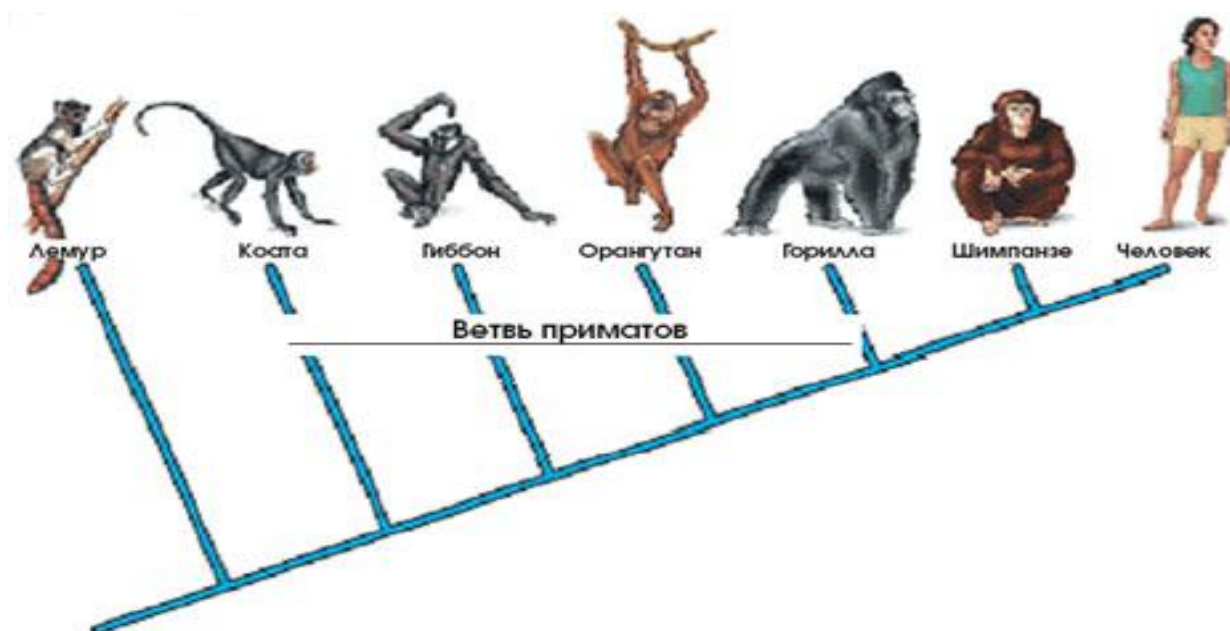
Таким образом, принимая вышесказанные оговорки, можно сказать, что генетические «Адам» и «Ева» жили в Африке около 200 тысяч лет назад, и от них-то и произошел весь род человеческий. Конечно, речь идет не о библейских Адаме и Еве, а о вполне конкретных мужчинах и женщинах, потомками которых являемся мы все, ныне живущие на Земле люди. Человек современного типа, скорее всего, возник первоначально в одном месте. Учитывая небольшое различие между геномами разных современных людей, подсчитали, что исходная популяция наших предков состояла примерно из 10 000 особей. За сотни тысяч лет, прошедшие после «Адама» и «Евы», в ДНК-овом тексте их потомков постоянно появлялись все новые и новые мутации, в том числе и такие важные, которые определяли процесс эволюционного формирования человека (антропогенез) и обеспечили превращение наших человекоподобных предков в современных людей. Вывод об Африканском происхождении человека подтверждается и некоторыми другими фактами, в частности, данными, полученными при изучении языка бушменов, населяющих Южную и Восточную Африку. Их язык содержит специфические щелкающие звуки, обособленно стоящие в системе языков народов мира. У бушменов в митДНК обнаружена наиболее древняя мутация, которая появилась после возникновения человека как обособленного вида. Кроме того, у тех же бушменов и в Y-хромосоме выявлена мутация, которая имеется у обезьян, но отсутствует в популяциях других людей. Предполагают, что эта мутация возникла еще до эволюционного разделения человека и шимпанзе.

Исследования полиморфизма геномов, проводимые с целью изучения происхождения и эволюции человека, дают новые аналогии между ДНК-овым текстом человека и его языком. Сравнительно-историческое изучение разных *индоевропейских языков* выявило в них регулярное соответствие между звуками, словами и формами. И в этой связи сейчас предполагается, что все эти языки являются потомками одного исчезнувшего древнего языка, из которого они произошли — *п्राязыка*.

Датировка эволюции биологического вида *Homo Sapiens*

Цепочка происхождения биологического вида современного человека (начиная с класса) имеет вид: класс *Млекопитающие* (Mammalia) → отряд *приматы* (Primates) → семейство *люди* (Hominidae) → род *человек* (Homo) → биологический вид *человек разумный* (Homo Sapiens).

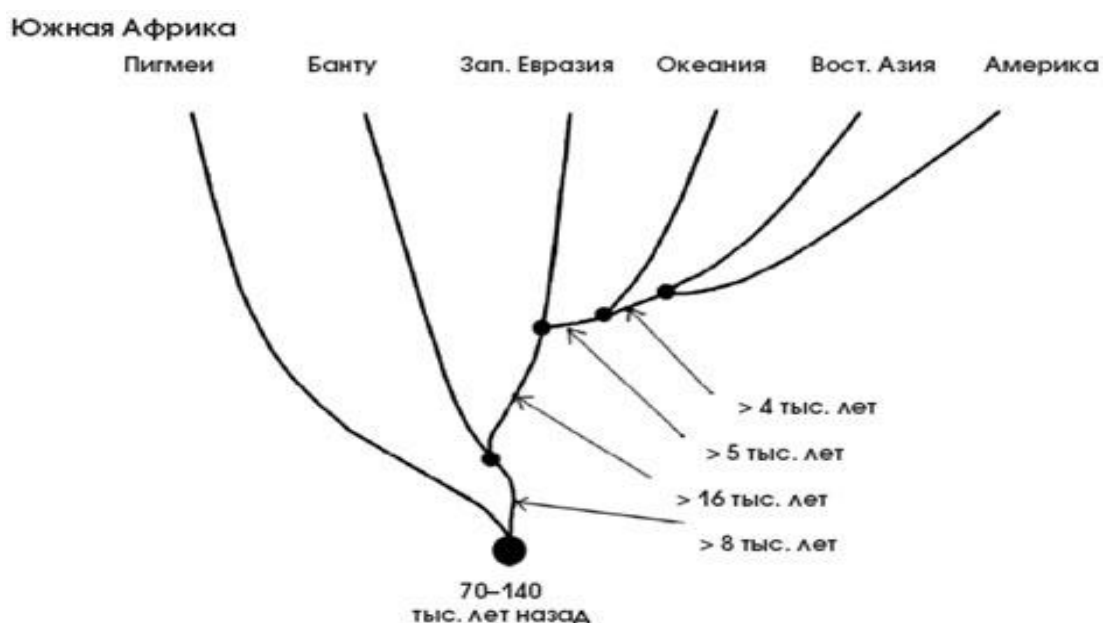
"Молекулярные часы" помогли определить дату разделения семейства человека и семейства обезьян - от 5 до 7 млн лет назад. До этого палеонтологи полагали, что разделение произошло около 25 млн лет назад. Однако теперь "молекулярная" датировка является общепринятой. Считается, что предки человека и шимпанзе разделились около 5 млн лет назад, отделение горилл произошло раньше, и еще раньше, около 10-15 млн лет назад, отделилась ветвь орангутанов. Неандертальцы представляют отдельный, хотя и близкородственный человеку, вид. Время существования последнего общего предка вида *Homo sapiens* и вида «неандерталец» оценивается как 300-500 тысяч лет, что согласуется с палеонтологическими данными. Популяции предков *Homo neanderthalensis* и *Homo sapiens* разошлись примерно 200-300 тысяч лет назад.



Метод «молекулярных часов», применяемый к ДНКовым текстам, очень похож по своему смыслу на метод, используемый в лингвистике при установлении родства разных языков. Это специальный статистический метод определения возраста родственных языков, т. е. давности их разделения, по количеству слов, имеющих в этих языках

одинаковое происхождение. Ведь язык человека, как и геном человека, все время меняется. Если племя или народ, говорящий на одном языке, по какой-то причине разделится на две части, которые потеряют связь между собой, то язык, как и геном, каждого из этих двух новых племен или народов будет меняться по-своему. Чем больше времени пройдет после разделения двух народов, тем меньше общего сохранится в их языках и геномах, но они по-прежнему останутся родственными. По степени сходства можно судить о том, когда произошло разделение. Лингвисты установили, что за 1000 лет в так называемом базовом словаре (он включает те слова, которые есть в любом языке, — «дом», «земля», «небо», названия частей тела и т. д.) сохраняется 86% слов, т. е. каждый из языков двух народов, обособившихся 1000 лет назад, имеет 86% общих слов с предковым языком. В результате, друг с другом эти языки имеют 74% (86% от 86%) общих слов. При сопоставлении эволюционного древа популяций человека с лингвистическим анализом выяснилось, что в большинстве случаев языки генетически родственных популяций принадлежат к одной лингвистической группе. Вывод ученых гласит: чем раньше разделились две популяции, тем дольше они эволюционировали независимо и тем больше накопилось замен, как в их ДНК, так и в их языках. Конечно, языки напрямую не зависят от генов, и корреляции генетического и лингвистического родства определяются лишь историческими обстоятельствами. Но для нас важно, что здесь одно исследование подтверждает другое.

Из приводимого ниже древа популяций человека видно, что первичное развитие и отделение друг от друга популяций началось в Африке в среднем около 100 тыс. лет назад. Затем одна ветвь вышла из Африки и стала делиться на континентальные ветви. Стрелками указано минимальное время, прошедшее между отделением эволюционных ветвей. Следует иметь в виду, что отделение ветви не означает ещё физического присутствия популяций в указанном регионе. Например, ветвь, ведущая от азиатских популяций к американским индейцам, показывает, когда эта ветвь отделилась, но нужно было ещё время, за которое отделившиеся группы достигнут Берингова пролива и перейдут его.



Закончена ли эволюция человека?

Уже самый факт происхождения человека из животного царства обуславливает собой то, что человек никогда не освободится полностью от свойств, присущих животному, и, следовательно, речь может идти только о различной степени животности или человечности.
Ф. Энгельс

По мнению многих антропологов, человек как вид практически не эволюционирует уже на протяжении 30 тысяч лет. Вместе с тем окружающая среда, экология, питание и образ жизни человека все время меняются. И это неизбежно на нем отражается. Например, отмечаются некоторые микроэволюционные изменения человека, такие, как грациализация скелета и редукция зубов. Общеизвестно, что всего за последние 200 лет средний рост европейцев увеличился на 30 см. В наше время изобилие жирной пищи поставило человечество еще перед одной проблемой — избыточным весом. Сейчас мы увеличиваемся не в росте, а в объеме. Так, *согласно статистике, в 1980 году средний вес мужчин составлял 73,7 кг, женщин — 62,2. В 2000 году эти цифры составили соответственно 81,6 и 68,8 кг. Ученые считают, что все чаще встречающийся у населения многих стран избыточный вес принесет человечеству новые болезни и страдания.*

Следует также иметь в виду, что в нашу эпоху генофонд человечества испытывает все увеличивающуюся нагрузку в виде радиационного, химического и электромагнитного загрязнения среды обитания, что влечет за собой увеличение количества мутаций, связанных с развитием различных патологий, в частности, опухолевых заболеваний. Ситуация меняется и в связи началом массового применения технологии генной инженерии и искусственных манипуляций со структурой ДНК. Совершенно очевидно, что от модификации ДНК модельных животных организмов до ее направленного изменения у человека не так много шагов. Следует также учитывать скрытую возможность влияния средств массовой информации и глобальной сети Internet на психическую сферу человека.

Таким образом, не подлежит сомнению, что эволюция человека как вида будет происходить и далее (хотя, естественно, очень медленно). Во-первых, нельзя отменить законы генетики. Как бы мы не хотели, но мутации будут время от времени возникать в нашем геноме (особенно в связи с ростом популяции и нарушением экологии). Естественный отбор в обществе происходил и будет продолжаться независимо от нашего желания, одобрения или гневного возражения. Другое дело, что это не тот искусственный отбор, который осуществляли, например, спартанцы. В современном мире значение мускульной силы приобрело второстепенное значение. Но отбор на интеллект как фактор самостоятельного выживания, отбор на здоровое тело и дух будет продолжаться. И это несмотря на огромные достижения как в области медицины, так и в социальной защите населения.

Человеку еще предстоит многое сделать для своего собственного будущего, для раскрытия своих истинных возможностей. До сих пор мы мечтали о том, как мы изменим окружающую действительность, и мало думали о том, как бы нам изменить самих себя. Однако закон эволюции требует от нас сознательного роста, преобразования своей собственной природы. И созданная учеными-генетиками Энциклопедия человека должна стать важным подспорьем в этом архиважном деле.

Некоторые представления о диапазоне способностей и возможностей современного человека, определяемых геномом в сочетании с внешними условиями, дают любопытные факты, собранные в хорошо известной Книге рекордов Гиннесса.

Вот некоторые из них.

Наш современник Бханданта Висичара (Бирма) способен прочесть наизусть 16 000 страниц буддийских текстов.

Китаянка Гу Янлинь обладает способностью помнить наизусть 15 000 номеров телефонов города Харбина.

Американка Барбара Мур за 19 дней исполнила по памяти 1852 песни от начала и до конца.

Самым высоким мужчиной на земле был американец Роберт Першинг Уодлоу (США) — 2 метра и 72 сантиметра.

Самой высокой женщиной была Сен Чунлинь (Китай). Ее рост достигал 2 метров 48 сантиметров.

Самым маленьким мужчиной считается Гал Мохаммед из Нью-Дели (Индия). Его рост составляет 57 сантиметров, а вес — 17 килограмм.

Самой маленькой женщиной была голландка Полин Мастерс. Рост ее едва достигал 61 сантиметра.

Самым толстым мужчиной был Джонс Бровер Миннок из Бейнбридж-Айленда (штат Вашингтон, США). Его рост составлял 1 метр 85 сантиметров, а вес достигал более 635 килограмм.

Самой толстой женщиной была Розали Брэдфорд (США). Ее максимальный вес составлял 544 килограмма.

Самым худым мужчиной был Хопкинс Хопкинс (Великобритания). В 7 лет Хопкинс весил 8,6 килограмм. А к моменту смерти его вес составлял всего 6 килограмм.

Самой худой женщиной была Лючия Сарате (Мексика). В 17 лет она была лилипуткой, которая при росте 67 сантиметров весила всего лишь 2,13 килограмма.

Самую длинную шею имеют женщины из племени падаунг, наибольшая из них — 40 сантиметров.

Самую большую грудь имел Роберт Эрл Хьюс из США. Ширина его груди составляла 3 метра 15 сантиметров.

Самые большие бицепсы имеет Дэнис Сестер из Блумингтона (штат Миннесота, США). Его правый бицепс в расслабленном состоянии составляет 77,8 сантиметра.

И, наконец, последний рекорд: за пять секунд выпил кружку пива (1,42 литра) англичанин Питер Додсвелл.

Вот таков он, многоликий современный ЧЕЛОВЕК!

История, записанная в нашем геноме (этногеномика)

Итак, по современным молекулярно-генетическим оценкам человек как биологический вид существует на Земле где-то около 200 тыс. лет. Что же с ним происходило в течение прошедшего периода? Как он распространился по всей планете? Как возникли разные расы и разные народы? Ответить на все эти вопросы до недавнего времени казалось практически невозможно. Думали, что из глубины 2000 веков не сохранилось никаких достоверных исторических источников.

Ранее об эволюции и истории человечества судили главным образом только на основании древних культурных исторических находок, анатомических исследований ископаемых останков и сравнительной анатомии, физиологии и эмбриологии современных людей и обезьян. Первые достоверные сведения о человеке давали только археологические источники — декоративные деревянные и костяные предметы, записи погребальных обрядов на стенах пирамид. Ясно, что и до этого времени что-то было (не мог же человек, только появившись на свет как вид, сразу начать писать разные тексты и украшать красивыми предметами свой быт), но вот что было до того — это долгое время оставалось совершенно непонятным.

Согласно сведениям «догеномного» времени, на Земле несколько миллионов лет длился «каменный век», который закончился около 10 тыс. лет назад. В этом веке и появился человек. Считается, что культура стала развиваться в каменном веке с появлением кроманьонцев (40–50 тыс. лет назад). После этого начался недолгий «новый каменный век», который называли «неолит» (около 8–3 тысячелетия до н.э.). В этот период стало развиваться земледелие и скотоводство. 5–6 тыс. лет назад наступил «медный век», потом «бронзовый век», а за ним «железный», которому чуть более 3 тыс. лет. Но все это самые общие сведения, которые могут быть еще подкорректированы. Что говорить, даже историю Руси мы знаем более или менее достоверно, только начиная с середины IX века нашей эры! Как же проникнуть взором на глубину сотен тысяч лет? Долгое время это казалось совершенно невозможным. Однако теперь после секвенирования генома человека и появления новых методов исследования ДНК ситуация существенно изменилась. Выяснилось, что вся длинная история человечества записана в геноме ныне здравствующих людей!

Академик Л. Л. Киселев считает, что «многие спорные вопросы истории цивилизаций будут, скорее всего, решены не историками, а *геномооведами*. Например, уже сейчас ясно

(хотя эти работы начались совсем недавно), что происхождение и миграцию народов легче всего будет проследить по геномным маркерам, которые дают количественную и однозначную информацию». Всеми этими весьма неоднозначными проблемами теперь занимается новое направление в геномике — *этногеномика*. Она начала на новом уровне и принципиально новыми методами описывать становление человека как биологического вида в целом, генетические особенности отдельных народов и рас, а также восстанавливать историю их формирования. Частично мы уже говорили о достижениях этногеномики в таком чрезвычайно тонком и принципиальном вопросе, как установление «генетического Адама» и «генетической Евы».

После полного секвенирования генома человека появилась возможность изучать более детально историю рода человеческого по таким генетическим изменениям в нем, как мутации и перестройки, которые иногда называют «конструктивными новинками», спонтанно возникающими время от времени у отдельных особей. Как уже говорилось, такие новинки — результат безостановочного накопления случайных мутаций в геноме. Понятно, что эти изменения должны быть невелики, чтобы не привести к патологии или гибели организма. Этому есть и определенная литературная аналогия: если кто-то пытается усовершенствовать классический литературный текст, внося только корректорскую правку (расстановку запятых или исправление ошибок в словах), результат будет скорее положительным, но когда кто-то попытается сделать существенные изменения, это почти во всех случаях испортит оригинальный текст.

«Конструктивные новинки» в геноме послужили основой для «прочтения» человеческой истории. Скорость изменения генов за счет точечных мутаций невелика, но настолько устойчива на протяжении долгих периодов времени, что ее можно использовать для датировки ответвления разных ветвей от общего ствола. Чем дальше родство, тем больше различий в генетических текстах (на этом основаны уже упоминавшиеся «молекулярные часы»). То есть, число различий в последовательностях ДНК двух организмов примерно пропорционально времени, прошедшему с момента дивергенции (расхождения) этих организмов от общего предшественника. На этом и базируется построение генеалогического (родословного) древа человечества.

Как же ДНК-овый текст помогает создавать генеалогические древа человечества? На земле не существовало и не может существовать людей с абсолютно одинаковым геномом. С другой стороны, мы наследуем ДНК от своих родителей и каждый конкретный человек несет в себе генетическую информацию о своих предках. Процесс наследования ДНК повторялся из поколения в поколение независимо ни от чего, и по этой причине все люди на планете несут (хотя бы они того лично или нет) информацию о том, как они связаны в прошлом друг с другом. Все это означает, что наша ДНК подобна некоей «летописи», которая может быть использована как для того, чтобы различить людей, так и для выявления членов одной семьи, одного рода и одной популяции.

Рассмотрим типичную картину возникновения некоей новой популяции людей. В результате каких-то причин небольшая группа людей, часто родственников, отселяется (изолируется) от остальных. Весьма вероятно, что, по крайней мере, у одного человека из этой группы имеется какой-то необычный вариант мужской половой Y-хромосомы, ДНК-овый текст которой отличается от остальных одним нуклеотидом в определенном

месте. Как уже говорилось, Y-хромосому получают от отца только вновь родившиеся мальчики. Она при этом ни с чем не перемешивается и, оставаясь неизменной, передается по мужской линии из поколения в поколение: от отца к сыну, к внуку и так далее. По сути дела в данном случае Y-хромосома служит чем-то вроде «фамилии», она указывает на принадлежность человека к данному роду и его происхождение. Только, в отличие от обычной фамилии, эту «фамилию», записанную в ДНКовом тексте Y-хромосомы, практически нельзя поменять, от нее нельзя отречься, как нельзя отречься от своих генетических предков и потомков, несущих в себе ту же самую Y-хромосому. В течение многих лет численность изолировавшейся группы людей растет, растет и число потомков человека с такой редкой мутацией (хотя, возможно, их доля и не возрастает). Но по истечении определенного времени в Y-хромосоме, которая маркирована этой мутацией, начинают накапливаться мутации и в других местах (например, в таких ее нестабильных участках, как микросателлитные повторы). Анализ происходящих изменений с помощью «молекулярных часов» позволяет определить, когда во времени разошлись разные ветви. Сравнивая ДНК отдельных людей, можно судить об общности их происхождения или родственных связях. Закон один: чем больше различий, тем дальше родство. Вот так по ДНК одной Y-хромосомы можно изучить историю ее потомков, т. е. реконструировать генеалогические древа человечества. Такие реконструкции ДНКовых текстов привели в конечном итоге к более ясному пониманию картин распространения человечества по планете и возникновению разных рас и народов.

Волны миграций человека по планете

Согласно современным генетическим данным, в начале последнего ледникового периода (около 24 тыс. лет назад) потомки древних людей, пришедших в Европу из Азии, нашли прибежища в разных уголках Европы. В результате этого образовались три изолированные эволюционные ветви: первая на территории нынешней Испании, вторая — на территории Украины, третья — на Балканах. Наиболее уникальной по генетическим характеристикам популяцией оказались баски. Сейчас считается, что они являются единственными современными представителями древнейших жителей Европы — кроманьонцев. Интересно, что выводы генетиков подтверждаются и некоторыми данными лингвистов, свидетельствующими об уникальности языка басков. В дальнейшем, примерно 16 тысяч лет назад, когда произошло таяние льдов, племена расселились по всей Европе: испанские племена двинулись на северо-восток, украинские — в Восточную Европу, а балканские так и остались в Центральной Европе. Вторая волна переселения народов в Европу соответствует продвижению неолитических земледельческих народов из мест зарождения земледелия (район Месопотамии) на север и запад Европы. В этом генетическая оценка совпала с археологическими данными: процесс скорее всего произошел во время неолита, примерно 7–9 тыс. лет назад. Наконец, еще одна волна миграции, которая соответствует экспансии греческой культуры, произошла в I тысячелетии до нашей эры. Как раз перед этим Моисей, согласно преданиям, вывел еврейский народ из Египта, а потом 40 лет водил его по пустыне.

Ученые продолжают изучать детали миграционных процессов, происходивших в истории человечества. И постепенно выяснилось еще много интереснейших фактов,

которые удалось установить только благодаря исследованиям ДНК человека. Так, было определено, что полинезийцы скорее всего открыли Америку задолго до Колумба. К такому выводу пришли ученые в результате сравнения ДНК коренных жителей Самоа с ДНК индейских племен Южной Америки. В генетике людей, живущих за шесть тысяч километров друг от друга, обнаружилось заметное сходство. Вероятно, *около 500 года новой эры мореплаватели из южной части Тихого океана, передвигаясь на парусных суденышках, достигли Америки*. Какое-то время полинезийцы поддерживали торговые отношения с коренным населением континента. Подкрепляет эту теорию следующий негенетический факт: уже около 1000 года новой эры в Полинезии появляется батат, хотя этот клубнеплод был «официально» открыт лишь пять столетий спустя, когда в Америке побывал Колумб.

Так откуда же в конечном итоге пришли люди в Америку? И на этот вопрос уже получены первые ответы. Согласно данным анализа ДНК современных людей, прародителями первоамериканцев являются предки из Южной Сибири. Обнаружены многочисленные следы, оставленные в Y-хромосоме, связывающие население Америки с их отдаленными предками, жившими в районе Байкала. Сложнее обстоит пока дело с предками по женской линии. Но, так или иначе, генетики уже дали существенную подсказку, где искать истоки американских племен — на территории современной России. *Можно сказать, что Сибирь является «исторической родиной» современных американцев (как северных, так и южных)*.

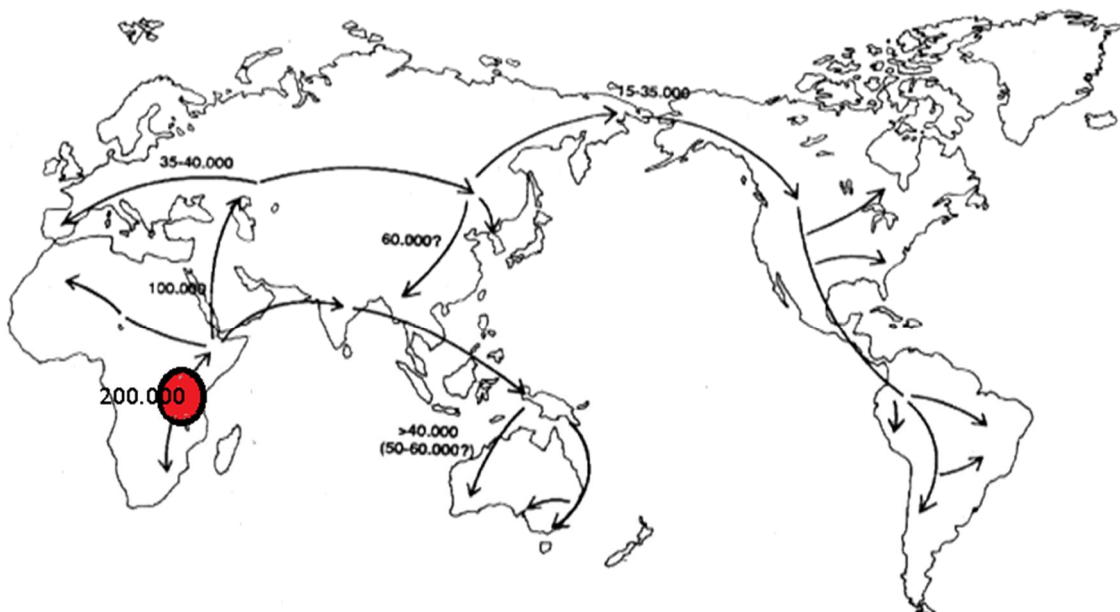
Исследуя мутации, которые проникли в ДНК Y-хромосомы, ученые могут оценить, насколько мужчины из двух этнических групп отдалены (в генетическом смысле) от нашего общего предка. Некоторые из полученных этим способом результатов оказались весьма удивительными. Например, выяснилось, что *уэльсцы и англичане генетически почти не связаны между собой*. (Может быть, в этом и кроется причина постоянных противоречий между ними). При этом только уэльсцы оказались истинными потомками бриттов (древних жителей Британии), а современные англичане оказались генетически наиболее близки к жителям Нидерландов, где ранее предположительно они и проживали.

Проведенные исследования ДНК дали много и других любопытных результатов. Так, всегда считалось, что путешествия есть прерогатива мужского пола. Однако, как показали анализы митДНК и ДНК Y-хромосом, женщины в те далекие времена мигрировали гораздо интенсивнее, чем мужчины. Этот факт можно объяснить, по-видимому, тем, что для большинства разнообразных человеческих сообществ всегда был характерен уход женщин после замужества в дом мужа. Таким образом, миграции женщин, связанные с браком, вероятно, оставили в геноме человечества не меньший, а, может быть, более заметный след, чем, скажем, исход евреев из Египта или все военные походы Александра Македонского. Итак, без всяких археологических находок и исторических источников, а только лишь по ДНКовым текстам, содержащимся в ядерном и митохондриальном геноме современных людей, генетикам удастся восстановить историю появления первых людей на Земле, описать пути их миграции, отследить глубокие родственные связи между разными расами, народами и нациями. Отсюда следует важный вывод: природа сохранила в нашей ДНК единственный достоверный сотневековой летописный текст.

По «генетическому следу»

Существенную роль в эволюции и распространении всех видов организмов по земле, в том числе и человека, играли циклические изменения климата, происходившие на нашей планете с интервалом в десятки тысяч лет. В периоды похолодания зоны обитания и численность животных сокращались, а в периоды потепления численность и разнообразие живых форм повышались, и разные виды расселялись на пригодные для жизни территории — из Африки в Азию и Европу. Все этому удалось найти подтверждение при анализе геномов современных людей. Все новые и новые генетические данные постепенно проясняют более детально картину заселения людьми разных континентов, возникновения в разных регионах земли новых человеческих общностей. Хроника покорения человеком нашей планеты постепенно восстанавливается по многочисленным генетическим «улика́м» (в первую очередь по снипсам).

Обследование митДНК и ДНК, содержащейся в Y-хромосоме, большого числа людей из различных районов мира привело к обнаружению свыше двух сотен полиморфных участков-маркеров, по которым в конечном итоге и шло сравнение. Совокупность изменений в маркерах отразила «молекулярную историю» миграции человека. В конечном итоге было выделено около двух десятков «пунктов назначения» движения миграционных волн, что позволило построить генеалогическое древо рода человеческого. Этому в значительной мере способствовало наличие уникальных групп маркеров, характерных для определенных географически и исторически изолированных популяций людей (таких, например, как Исландия и Япония). В целом современные представления о процессе миграции человеческой популяции по Земле, полученные в результате анализа многочисленных снипсов в Y-хромосоме и митДНК, отражены на приводимом ниже рисунке. Сегодня большинство ученых придерживается теории африканского происхождения человека разумного (*Homo Sapiens*) и считает, что будущий победитель в эволюционной гонке возник на Юго-Востоке Африки около 200 тыс. лет назад (на рисунке – красное пятно) и расселился оттуда по всей планете. На рисунке цифрами указано, сколько лет назад появился в этом месте *Homo Sapiens*.



Разные расы и народы возникли после разделения некой относительно однородной предковой популяции. В каждой из групп людей независимо произошли свои, весьма характерные для них мутации. Сравнительный анализ митДНК разных популяций ныне живущих людей позволил заключить, что в каменном веке предковая популяция разделилась по крайней мере на три группы, давшие начало африканской, монголоидной и европеоидной расам. Исследования этногенетиков указывают на отсутствие каких-либо генетических основ деления людей на расы. Люди, принадлежащие к разным расам, имеют очень маленькие различия в геномах. Тем не менее, эти небольшие, но весьма специфические различия между отдельными линиями митДНК могут служить указанием на монголоидное или европеоидное происхождение.

Согласно данным этногеномики, около 60–130 тыс. лет назад произошел выход человека из Африки в Азию. Первые переселенцы из Африки достигли Переднего Востока и около 60 000 лет назад заселили почти весь азиатский континент. 40–60 тыс. лет назад человек уже освоил земли Австралии, Америки и Европы.

По частотам древних типов мутаций в нуклеотидных последовательностях митДНК и ДНК Y-хромосом в разных европейских популяций человека удалось реконструировать несколько волн миграций людей в Старом Свете. Установлено, что первые переселенцы из Азии появились в Европе 40–50 тыс. лет назад в эпоху палеолита. Линии митДНК, попавшие в Европу с первой волной переселения, составляют сейчас значительную часть митДНК людей, населяющих территории от северозапада Европы до Уральских гор. По митДНК определено, что у 80% европейцев было, по крайней мере, семь слегка отличающихся типов матерей-основателей и десять слегка отличающихся типов мужчин-предков. По данным англичанина Брайана Сайкса, приведенным в его книге «Семь дочерей Евы», все современные европейцы являются потомками семи дочерей «генетической Евы». Другие 27 женщин (27 типов слегка отличающихся женщин) стали прародительницами всего остального населения Земли. Вывод относительно числа типов мужчин-предков европейского населения был сделан большим интернациональным коллективом ученых, включающим и исследователей из России, в результате масштабного анализа Y-хромосомы. В генофонде большинства европейских мужчин были обнаружены всего десять типов этой половой хромосомы. Таким образом, основная часть европейцев (около 80%) имеет прародителей, переселившихся в Европу из Центральной Азии или с Ближнего Востока еще в каменном веке (т. е. около 40 тысяч лет назад).

Геном человека

Что такое геном и зачем он нужен?

Термин «геном» был предложен в 1920 году немецким генетиком Г. Винклером. Материальную основу генома составляют молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, ДНК. Геном содержит два вида информации:

- кодированная информация о структуре белка (эта информация содержится в генах) и информация о молекулах посредниках (рибонуклеиновая кислота РНК);

- инструкции, которые определяют время и место проявления этой информации при развитии и дальнейшей жизнедеятельности организма (эти инструкции в основном расположены в межгенных участках, хотя частично и в генах).

Сами гены занимают очень небольшую часть генома, но при этом составляют его основу. Информация, записанная в генах, — это своего рода «рецепт» для изготовления белков, главных строительных кирпичиков нашего тела. Гены должны определять, как будет выглядеть и работать каждая клетка и организм в целом. Однако для полной характеристики генома недостаточно заложенной в нем информации о структуре белков. Нужны еще данные об элементах генетического аппарата, которые принимают участие в работе (экспрессии) генов, регулируют их проявление на разных этапах развития и в разных жизненных ситуациях. Но даже и этого мало для полного определения генома. Ведь в геноме присутствуют также элементы, способствующие его самовоспроизведению (репликации), компактной упаковке ДНК в ядре и еще какие-то непонятные пока еще участки, иногда называемые «эгоистичными» (то есть как бы служащими только для самих себя). По всем этим причинам сегодня, когда речь идет о *геноме, обычно имеют в виду всю совокупность последовательностей ДНК, представленных в хромосомах определенного вида организмов*. Мы будем подразумевать именно такое определение. Вместе с тем следует помнить, что в некоторых других структурах (органеллах) клетки также присутствует генетическая информация, необходимая для функционирования организмов. В частности, у всех животных организмов, в том числе и у человека, имеется еще и митохондриальный геном, то есть молекулы ДНК, присутствующие в таких внутриклеточных структурах, как митохондрии, и содержащие ряд так называемых митохондриальных генов. Митохондриальный геном человека очень небольшой по сравнению с ядерным геномом, расположенным в хромосомах, но, тем не менее, его вклад в клеточный метаболизм весьма существенен.

Понятно, что знание одной лишь структуры ДНК недостаточно для полного описания наследственной системы организма. Образно говоря, сведения о числе и форме кирпичей не могут раскрыть замысла готического собора и хода его постройки. Гены участвуют в управлении развитием любого живого организма с момента его рождения и до смерти. Гены достаются нам от родителей, и от них в значительной мере зависят наши физические параметры, внешность, склонность к различным заболеваниям или, наоборот, своего рода иммунитет к ним. При этом следует обратить внимание на то, что такие черты, как характер, убеждения, привычки, поведение и даже способности также определяются в значительной мере генетически, хотя здесь существенную роль могут играть и социальные факторы, такие, как условия жизни, воспитание, образование, окружение.

Что такое проект «Геном Человека» (Human Genome Project – HGP)?

Международный проект «Геном Человека» был начат в 1990 году. Первоначально он планировался на 15 лет, но был успешно завершен досрочно в 2003 году. Координаторами

проекта были Департамент Энергетики США и американский Национальный Институт Здоровья. В проекте участвовали также ученые из Англии, Франции, Германии, Японии, России, Китая и других стран. Параллельно с этой международной группой работу над проектом вела частная фирма Celera Genomics, которая получила свой вариант генома. Оба варианта в главных чертах совпали. США выделили для выполнения проекта 3 миллиарда долларов (примерно столько же затратила и Celera Genomics). Проект ставил следующие цели:

- *идентифицировать* все 30,000 генов в человеческой ДНК
- *определить* последовательность 3.2 миллиарда пар нуклеотидов, образующих ДНК
- *организовать хранение* этой информации в соответствующей базе данных
- *улучшить* методы анализа генетических данных
- *передать* соответствующие технологии в частный сектор (свободный доступ к базам данных)
- *обсудить* этические, юридические и социальные вопросы, которые могут возникнуть в проекте

Основные статьи, в которых были описаны результаты проекта «Геном Человека», были опубликованы в журналах Nature и Science в феврале 2001 и в апреле 2003.

Нуклеотиды генома расшифрованы. Что дальше?

Итак, на сегодняшний день геном человека секвенирован, т. е. определен порядок расположения нуклеотидов во всех молекулах ДНК на всех хромосомах. Текст этот огромен. По последним данным он состоит примерно из 3,2 миллиардов «букв». Вся эта информация теперь содержится в компьютерах. Вокруг этого события сразу же поднялся невероятный шум и ажиотаж. Но только специалисты понимали до конца и тот огромный успех, который был достигнут в результате реализации первого этапа программы, и сверхтрудность тех задач, которые еще предстоит решить человечеству до достижения конечной цели. Надо сознавать, что секвенирование (определение последовательностей нуклеотидов) не приводит автоматически к пониманию того, что написано (т. е. собственно говоря, к расшифровке). С имеющимся текстом предстоит еще очень долго разбираться, в частности, правильно расставить «знаки пунктуации», выверить опечатки и др. Где-то они уже намечены, а где-то еще предстоит их проставить. Расшифровать нуклеотидную последовательность — это все равно, что читать книгу, просто произнося названия букв подряд и не понимая слов. Выделить ген - значит понять, как буквы складываются в слова. Но нужно еще понять и смысл фразы. И это теперь основная проблема. ДНК-овый текст написан на «мертвом» языке, в расшифровке которого науке помочь попросту некому — надеяться нужно только на себя. Как воображение кошки во дворце английской королевы не поднялось выше мышки, так, вероятно, обстоит дело и с нашим сегодняшним пониманием генома. Все богатство этой Энциклопедии нам еще предстоит осознать.

У читателя может возникнуть вполне естественный вопрос: геном какого же человека определен в результате этих титанических усилий, кто этот конкретный человек? Четкого ответа пока нет, но ясно, что это не один человек, а, по крайней мере, 7–10 различных людей. Согласно имеющимся данным, фирма Celera в основном ориентировалась на геном одного человека, о котором известно лишь, что это белый мужчина среднего возраста. Скорее всего, это был сам глава корпорации Крег Вентер, хотя другие источники утверждают, что Celera использовала 5 человек (3 мужчин и 2 женщины), относящихся к разным расам — афро-американской, монголоидной и европеоидной. Международный консорциум использовал в своей работе материал не менее семи различных людей. В любом случае каждый из двух соперничавших коллективов брал для анализа ДНК из своего источника. А в результате опубликована усредненная нуклеотидная последовательность одного человеческого генома.

Евгеника

Еще в 1883 году англичанином (антропологом, психологом и основоположником биометрии) Ф. Гальтоном был предложен новый термин «евгеника», которому было дано следующее определение: «Изучение подлежащих общественному контролю влияний, могущих улучшить или ухудшить как физические, так и умственные качества грядущих поколений». Но непредвиденные последствия таких соблазнов тогда пугали многих. Так, эти опасения нашли метафорическое отражение в романе М. Булгакова «Собачье сердце». Профессор Преображенский, создавший Шарикова, горестно восклицает: «...я заботился совсем о другом, об евгенике, об улучшении человеческой породы... Вот, что получается, когда исследователи, вместо того, чтобы идти ощупью и параллельно с природой, форсируют вопрос и приподымают завесу: на, получай Шарикова и ешь его с кашей... Зачем надо искусственно фабриковать Спинозу, когда любая баба может родить его когда угодно».

Но теперь ясно, что евгеника в свое время стала одним из стимулов зарождения и развития генетики человека и ее важной части — медицинской генетики. Поставленные евгеникой цели — освободить геном человека от вредных наследственных мутаций и обогатить его ценными для физического и умственного развития генами — остаются актуальными и сегодня. Однако для этого только теперь наступило время. Сейчас можно провести параллель между ранними евгеническими соблазнами и реальными возможностями манипулировать с генетическим аппаратом человека, появившимися в самом конце предыдущего века.

В настоящее время, благодаря успешной реализации проекта «Геном человека», произошло определенное оживление интереса к евгеническим идеям. Все чаще и чаще евгенические подходы и принципы рассматриваются как возможный выход из надвигающейся на нас генетической катастрофы — безнадежного ухудшения качества «генетического материала» — генофонда человека.

Очевидно, что для лечения человека вполне приемлемы и новые лекарства, разработанные на основе знания о структуре генома, и методы геномной терапии на уровне

соматических клеток, и современные способы диагностики. Все это не вызывает особых споров. Тем не менее, новое знание и новые возможности породили достаточно большое число новых этических проблем.

Этические аспекты генной медицины

Ясно, что кроме чисто научных проблем и опасений, существуют и многочисленные морально-этические проблемы, связанные как с геномом человека вообще, так и с искусственными манипуляциями с ним, и с клонированием человека. В связи с секвенированием генома человека и впечатляющими результатами, достигнутыми при работе с геномами лабораторных и сельскохозяйственных животных, с неизбежностью встал вопрос об искусственном вмешательстве в геном человека. В первую очередь речь идет о лечении различных наследственных заболеваний человека. Огромное количество экспериментов, проведенных на трансгенных мышах и других лабораторных животных объектах, показало, что различные сходные с человеком патологии могут быть успешно преодолены у них с помощью искусственного внедрения в генетический аппарат половых клеток новых генов или исправления в половых клетках имеющихся «больных» генов. Список таких промоделированных на животных заболеваний весьма широк: серповидноклеточная анемия, диабет, нейродегенеративные нарушения, некоторые виды рака, дефекты иммунной системы и др. Однако для человека этот подход пока неприемлем по целому ряду причин. В первую очередь это связано с непредсказуемостью тех последствий, которые могут быть вызваны такого рода манипуляциями с геномом. Не меньшую роль играют здесь и морально-этические проблемы.

Другой путь для лечения различных патологий человека, который сейчас широко обсуждается, — это *использование так называемых стволовых клеток человека*. Эти клетки имеются как у эмбрионов на самых начальных этапах развития (их называют эмбриональными стволовыми клетками), так и в разных органах уже взрослого организма. Их можно получать из плаценты при родах. В процессе жизни стволовые клетки служат постоянным источником все новых и новых специализированных клеток организма (клеток крови, печени, почек, мозга и др.). На модели лабораторных животных уже показана высокая эффективность использования стволовых клеток для лечения целого ряда болезней, сходных с заболеваниями человека. Например, ученые вводили здоровые стволовые клетки в мозг мышей с дефектом, передающимся генетическим путем. Стволовые клетки перемещались туда, где нужно было восстановить погибшие клетки, там они развивались, приобретали необходимый вид и успешно работали, исправляя природный дефект. Сейчас уже активно обсуждаются подходы к генетическим манипуляциям со стволовыми клетками человека, их «лечению» на генетическом уровне и последующему пересаживанию таких искусственно «излеченных» клеток человеку для преодоления ряда тяжелых заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, инсульт, рассеянный склероз и других врожденных и приобретенных патологий.

Для принципиального решения вопроса о наследственной болезни потребуются манипуляции с половыми клетками человека или с эмбрионами ранних стадий развития. Однако такое вмешательство может не пройти бесследно. Вылечивая определенные

заболевания, мы можем параллельно создать такие непредсказуемые изменения в геноме, которые потенциально будут в отдаленном будущем иметь более серьезные негативные последствия, чем те, которые несут конкретные генетические дефекты. Одно дело трансгенные мыши и даже трансгенная обезьяна, совсем другое — трансгенный человек. Важно и то, что подобного рода манипуляции проводятся на уровне половых клеток и ранних эмбрионов, когда еще нет индивидуума как такового. А родившись, трансгенный человек может и «предъявить иск» его непрошеным «целителям».

Этические аспекты клонирования человека

Еще более серьезная проблема, возникшая на рубеже двух тысячелетий, которая имеет отношение к искусственным манипуляциям с геномом человека, — клонирование людей. Эта проблема появилась в связи с успешной апробацией процедуры клонирования различных лабораторных и сельскохозяйственных животных. К началу 2002 года было клонировано большое число мышей, 50 овец, 78 телят, 6 поросят и даже две обезьяны. И вот теперь подходит очередь человека.

Эта проблема имеет широкий резонанс в обществе, вокруг нее возник большой ажиотаж, появилось множество различных сенсационных сообщений. (Например, сообщалось, что некоторые американцы собираются «клонировать» Иисуса Христа, используя образец ДНК, полученный из одной христианской реликвии, которая, как считается, содержит частичку тела Иисуса.)

Дебаты о клонировании идут на разных уровнях: от обывателя на кухне до парламентов разных стран и даже Совета Объединенной Европы. Но, что удивительно, далеко не все спорящие имеют четкое представление, как осуществляется процедура клонирования, в чем ее суть, к чему она может привести. Зачастую преобладают эмоции и обычная отрицательная реакция на все новое. Так, в свое время отрицали пересадку органов, затем боролись с искусственным оплодотворением в пробирке, пренатальной диагностикой и др. Теперь все это осталось позади. Общество приняло многое из того, что разработали ученые. В мире ежедневно пересаживается людям сотни чужих органов, ежедневно рождаются тысячи людей, зачатых в пробирках. И никакой трагедии для человечества нет. Теперь главный предмет дискуссий — клонирование людей.

Впервые метод клонирования придумал еще в 40-х годах советский биолог Георгий Викторович Лопашев в опытах с лягушками. А в 50-е годы американские эмбриологи Брикс и Кинг «переоткрыли» этот метод. Собственно с тех пор и начались разговоры о клонировании млекопитающих, включая человека. Упрощенная схема этой процедуры приведена ниже на рисунке. Завершилась вся эта длинная история в 1996 году, когда в лаборатории Вильмата в Шотландии появилась на свет овечка по имени Долли. В этом случае ученые пошли чуть-чуть другим путем: они не трансплантировали ядро, а «сливали» соматическую и половую клетки. Для полной ясности терминологии следует отметить, что уже давно точные генетические копии организмов (клоны) получает на своих шести сотках любой огородник, размножая картошку клубнями или смородину отводками. Подавляющее большинство растений способно размножаться вегетативным

способом, и ни у кого этот факт не вызывает удивления — он слишком для нас привычен, чтобы стать поводом для сенсаций. Но вот теперь дошла очередь до человека. Ясно, что сегодня клонирование человека вполне осуществимо с помощью имеющихся технологий и, может быть, оно технически не намного сложнее, чем клонирование какой-нибудь овцы. Но здесь главенствует этический вопрос.

Как будет развиваться ситуация дальше – сказать трудно. Очень многое в биологии человека зависит от окружающей среды. И это одна из основных причин, почему абсолютную копию человека получить невозможно. Можно создать человека, который будет выглядеть, как ваш близнец. Однако вероятность того, что у него будет такой же характер и такие же интересы, как и у вас, весьма мала. Клоны никогда не будут полностью идентичны своим прародителям. Даже овца Долли не есть точная копия овцы, клетки которой использовали для ее клонирования, так как она росла и развивалась совсем в другом окружении, в матке другой суррогатной овцы. Любой клонируемый организм не наследует гены митДНК своего «родителя», он будет нести митохондриальный геном того организма, который предоставил для клонирования свою яйцеклетку. Клонированного ребенка, вероятно, можно будет назвать генетическим близнецом своего «родителя», однако он будет содержать множество (причем совершенно непредсказуемых) отличий. Ксерокопировать людей невозможно.

Надежды на то, что с помощью генетической инженерии можно будет создавать и клонировать людей с определенными свойствами (Гегеля, Моцарта, Шварцнегера или Гитлера) пока явно не оправдываются. А ведь многие сторонники глубоко внутри лелеяли надежду чуть ли не на личное бессмертие, на панацею от всех бед и напастей человечества. Кто-то уже собирался нести в лабораторию свои собственные клетки или бережно сохраненные кусочки тканей умерших родственников... Дело дошло до того, что группа американских бизнесменов заявила о своем новом проекте: они собираются клонировать вампира графа Дракулу. Для этого они хотят выкопать останки Влада Дракулы, который жил в 15 веке в Трансильвании. Именно этот человек стал прототипом героя известного романа Брэма Стокера «Дракула». Нет предела человеческой ... человеческим желаниям и мечтам!

Таким образом, самое большое препятствие на пути к клонированию человека — вовсе не техническая подготовленность к эксперименту, а значительная непредсказуемость результата и весьма неопределенная оценка опасностей, таящихся в этой процедуре. У новорожденной «копии» с самого рождения не будет родителей в полном смысле этого слова. Точнее, конечно, он будет, но, в отличие от других, только один. Условным «родителем» служит донор клеточного ядра: условный «папа», если родился мальчик, или условная «мама», если родилась девочка. Сегодня клонирование себя могут себе позволить только очень состоятельные люди, которые, как правило, уже прожили свой век. Их генетическая копия с большой вероятностью большую часть жизни проведет без того человека, который решился на свое клонирование. Есть ли уверенность, что эта копия будет благодарной своим создателям, которые не пожалели сотни тысяч долларов на это? Не осудит ли она их, когда подрастет, не начнет ли она из чувства противоречия жить совершенно по другим правилам, нежели те, которыми руководствовалась ее исходная «матрица»? Предположим, родитель был великим спортсменом, а копия

оказалась страшно ленивой или склонной к «богемной жизни», или к философствованию. Таков может быть совершенно непрогнозируемый результат «создателя». Поэтому надежды на то, что с помощью современных подходов можно создавать людей с определенными свойствами, пока явно не оправдываются. А ведь некоторые уже надеялись чуть ли не на личное бессмертие.

Не менее важными, а может быть, даже более важными, чем перечисленные выше, являются другие проблемы, связанные с клонированием человека. Не накоплено достаточно данных, чтобы исключить, что клонированные организмы могут иметь такие свойства, которые порой мало совместимы с нормальной жизнью. Например, укороченное время жизни (ускоренное старение), предрасположенность к развитию у них различных патологий, включая дегенеративные заболевания, рак и иммунологические расстройства. Известно, что при клонировании животных часто возникают многочисленные уродцы, организмы, несущие различные патологии. Что же будут делать с такими «дефектными» копиями, которые с неизбежностью появятся на свет, особенно на начальных этапах клонирования человека? Задумываются ли об этом те, кто планирует или уже приступил к этому? Все вышесказанное однозначно указывает на то, что **сегодня никто не имеет никакого морального права заниматься клонированием людей.**

Однако следует понимать, что развитие технологии во всех областях продолжается и ничто не может его остановить. Всегда найдутся (например, в странах второго мира, или на необитаемом острове, или, в конце концов, на корабле в мировом океане) авантюристы, которые за большие деньги клонируют все-таки определенного богатого и очень амбициозного человека, или его погибшего, но сильно любимого ребенка, или какую-нибудь выдающуюся личность прошлого. И это, по-видимому, неизбежно. Несмотря на все возражения, протесты и запреты клонирование человека произойдет через какое-то время. (В начале 2003 года уже было объявлено, правда, без всяких научных доказательств, о появлении на свет первой клонированной девочки — Евы). Хочется надеяться лишь, что это реально произойдет только после всестороннего изучения возможных негативных последствий такого эксперимента, а не в результате действий какого-нибудь авантюриста, движимого или славой Герострата, или огромными деньгами.

В перспективе можно ожидать, что клонирование поможет отдельным семейным парам, в которых кто-нибудь из родителей страдает тяжелыми генетическими болезнями, а особенно если больны оба родителя. Так, если ген, определяющий какую-либо патологию, содержится в хромосомах отца, то при клонировании в яйцеклетку матери можно пересаживать ядро ее собственной соматической клетки, — и тогда появится ребенок, лишенный опасных отцовских генов, который будет копией матери. Если дефектный ген содержится в хромосомах матери, то в ее яйцеклетку можно пересадить ядро соматической клетки отца — появится здоровый ребенок — копия отца.

Тем не менее, думается, что сегодня на повестке дня стоит не клонирование человека как целого организма (репродуктивное клонирование), а клонирование его отдельных клеток. Последняя процедура получила специальное название — **терапевтическое клонирование**. Суть этого перспективного направления вот в чем. У эмбрионов на ранних стадиях развития имеются уже упоминавшиеся эмбриональные стволовые клетки. Кроме того, практически во всех органах взрослого организма наряду с хорошо

дифференцированными клетками, составляющими основную массу этого органа, в очень незначительном количестве присутствуют специальные стволовые клетки. Стволовые клетки в условиях *in vitro* под «руководством» экспериментатора могут быть превращены в любые другие типы клеток, имеющих у взрослого организма. Далее они могут быть перенесены в тот или иной пораженный орган и способствовать восстановлению его функций. Являясь собственными клетками организма (т. е. иммунологически идентичными), искусственно перенесенные клетки не будут отторгаться. Теоретически все это относительно просто, но до реальной широкой практики дело пока не дошло.

Считается, что *проблема клонирования, хотя и привлекает к себе большое внимание, в реальности пока не входит даже в сотню наиболее важных проблем человечества.*

Личный генетический паспорт

Для многих наследственных заболеваний еще нет эффективных способов лечения. Но вот, предположим, врачи диагностировали у человека серьезную патологию, ведущую к смерти, которая может произойти лишь через 20 или даже 40 лет (а может и не произойти). Что делать в этой ситуации? Надо ли или не надо информировать больного человека об этом? Это один из главных вопросов, стоящих перед медико-генетическим консультированием уже много лет, но однозначного ответа на который нет и сегодня. Другая проблема, хотя пока еще несколько отдаленная, связана с тем, кто и как может распорядиться информацией о геноме конкретного человека и не существует ли потенциальной опасности распространения персональной информации без разрешения тех, кого она касается. Дело со всей очевидностью идет к тому, что вскоре каждый из нас будет иметь свой *личный генетический паспорт*. Некоторые фирмы уже дают рекламу на изготовления таких паспортов (правда, цена их сегодня пока еще очень велика — около **800 тыс. долларов за один паспорт**). Это, конечно, чрезвычайно важно во многих случаях для сохранения нашего здоровья и порой даже для предотвращения преждевременной смерти. Но с появлением генетического паспорта можно ожидать и возникновения новых морально-этических проблем. У всех нас есть какие-то не очень хорошие гены. Так, считается, что каждый человек несет от 5 до 10 «плохих» генов, которые могут при определенных обстоятельствах привести к появлению некоторых заболеваний у нас самих или у наших детей — если именно эти гены достанутся им. Генетик М. Кабак из Калифорнийского университета утверждает: «Мы все — мутанты, все генетически дефектны». Самому человеку и лечащему его врачу полезно было бы об этом знать, чтобы быть предупрежденным об опасности того или иного заболевания и определить выбор наиболее радикального способа профилактики и лечения. Но очевидно, что эта информация может иметь и немалую коммерческую ценность, которая может быть использована против самого человека. В этой связи и возникает вопрос: кто может иметь доступ к этой информации? Как она должна храниться и кем использоваться? Подобная информация в нашем несовершенном обществе сможет стать предметом торговли и шантажа. Понятно, что, например, различные страховые компании будут стремиться любыми способами узнать о генетической предрасположенности клиента к каким-либо болезням, а после получения соответствующей информации станут требовать от него повышенной платы за страховку. Безусловно, генетический паспорт заинтересует и

работодателей. Они, учитывая генетические данные, могут отказывать в найме на работу, поскольку при некой известной генетической конституции определенная работа теоретически может повысить риск возникновения того или иного заболевания. Приведем в качестве примера историю с бывшим Президентом США Рональдом Рейганом. Принято считать, что его президентство оставило заметный вклад в экономику страны (вспомним термин рейгономика). Но после выхода на пенсию Рейган был поражен тяжелой формой болезни Альцгеймера. Оказалось, что у него и членов его семьи имеется наследственная мутация, которая и привела к развитию этого заболевания. А теперь давайте ответим на вопрос: был бы Р. Рейган выбран Президентом США, если бы в те далекие годы могли диагностировать такую мутацию и эта информация стала бы достоянием широкой американской общественности перед выборами?

В настоящее время удалось выработать ряд этических и правовых норм, которые должны существенно нейтрализовать негативные последствия генетических исследований. Основная из них заключается в том, что информация о генах определенного индивидуума не может быть передана третьим лицам без его ведома. Даже если кто-то захочет использовать ее для исследовательских целей, он прежде должен будет проинформировать об этом конкретного человека и получить его согласие. В частности, Конгресс США уже принял ряд законов, запрещающих возможные злоупотребления в этой области. Конфиденциальность наследственной информации каждого человека считается одним из неотъемлемых прав личности.

Борьба с дефектной наследственностью

Как говорилось выше, уже найдены гены, связанные с различными патологиями человека. С помощью современных генно-инженерных методов и генной терапии возможно лечение ряда наследственных и приобретенных заболеваний. С точки зрения медицинской, да и просто человеческой этики, нельзя оставить без помощи медицины страдающего, особенно когда для этого имеются соответствующие подходы и средства. Но все эти используемые в настоящее время подходы, средства и методы направлены на соматические клетки нашего тела. Половые (зародышевые) клетки (сперматозоиды и яйцеклетки) по современным этическим и правовым нормам не могут быть объектом вмешательства, т. к. воздействие на зародышевые клетки в том или ином виде может сказываться на потомстве. Последствия таких вмешательств могут обнаружиться лишь в череде поколений, и есть риск того, что эти последствия окажутся чрезвычайно опасными. Таким образом, современная генная терапия направлена только на соматические клетки. Однако, что чрезвычайно важно, при этом в половых клетках «излеченных» пациентов дефектные гены сохраняются! В результате спасения таких индивидуумов от судьбы, уготованной им естественным отбором, т. е. в конечном итоге от смерти, они в дальнейшем смогут передавать аномальные гены своему потомству. Это неминуемо будет приводить к прогрессирующему ухудшению человеческого генофонда. Вот еще одна этическая дилемма, которая стоит перед человечеством. Некоторые ученые полагают, что ее решение заключается в поиске подходов к безопасному «лечению» половых клеток человека. Но здесь мы вновь оказываемся в очень спорной и наиболее пугающей области возможного применения тех знаний, которыми вооружает нас современная генетика. Речь

идет о таком вмешательстве в геном, которое направлено на то, что когда-то именовалось улучшением человеческой породы, или евгеникой.

В настоящее время более-менее детально картировано около 1000 генов, связанных с различными болезнями человека. Уже известны гены, мутантные формы которых приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу, некоторым формам рака и другим заболеваниям. Удалось уже выделить группу генов, которые отвечают за предрасположенность к наркомании и алкоголизму, за различные психические заболевания человека.

В частности, обнаружены молекулярные механизмы свыше десятка неврологических заболеваний, получивших общее название болезней триплетных повторов. Суть генетических изменений в этих случаях заключается в размножении (это называют экспансией, захватом) микросателлитов — повторяющихся триплетов — внутри или на концах отдельных генов. Так, давно был известен синдром ломкости X-хромосомы, который проявляется в виде разрывов в длинном плече этой хромосомы. Результат этого — нарушение нормального функционирования центральной нервной системы. «Охотники за генами» обнаружили «больной» ген, который определяет эту патологию (ген FMR1). Оказалось, что в гене FMR1 имеется участок, состоящий из повторяющихся тринуклеотидов CGG. У здоровых людей число таких повторов варьирует от 6 до 20, а вот у больных число копий резко увеличено (до 230), в результате чего этот ген перестает работать. Другие заболевания, связанные с увеличением (экспансией) тринуклеотидного повтора, — болезнь Хантингтона (здесь триплет в «больном» гене другой — CAG), миотоническая дистрофия (триплет CTG), болезнь Кеннеди (снова триплет CAG). Умеренная экспансия триплетов CAG (они кодируют аминокислоту глутамин) обнаружена при 8 нейродегенеративных заболеваниях. В этом случае экспансия глутамина вызывает, по-видимому, приобретение белком токсических свойств.

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера начинается с незначительных на первый взгляд нарушений памяти (на имена и близкие по времени события), но уже в течение двух—трех лет приводит к полной деградации личности и мучительной смерти. Болезнь Альцгеймера как причина смертности стоит на четвертом месте в развитых странах. Еще несколько лет назад врачи не могли предвидеть развитие болезни Альцгеймера у своих пациентов, а порой даже неправильно ее диагностировали. И вот к этой проблеме подключились «охотники за генами». Они проанализировали ДНК, выделенные из крови больных и их здоровых родственников, и определили, что у всех больных есть некий особый общий участок хромосомы 14. На следующем этапе определили, с какими маркерами (микросателлитами) сцеплен искомый ген. С их помощью был более точно установлен участок хромосомы, несущий «больной» ген. Далее определили, какие гены здесь имеются. Их оказалось несколько десятков. И вот конечный результат: лишь в одном из множества генов были найдены мутации, которые встречаются только при болезни Альцгеймера. Так был найден ген, ответственный за изучаемую патологию, который назвали пресенилин 1. Позднее еще один похожий ген (ген пресенилин 2) был найден на

хромосоме 1. Люди с мутациями генов пресенилинов заболевают к 30–60 годам. При этом никакие условия среды, к сожалению, не могут предотвратить или остановить развитие болезни, ведущей в конечном итоге к летальному исходу. Болезнью Альцгеймера болели американский президент Рональд Рейган и создатель теории информации Клод Шеннон.

Рак - проблема проблем, онкогеномика

Чего не понимают, тем не владеют.

И. Гёте

Одно из важнейших направлений в медицинской геномике — онкогеномика — направление науки, изучающее молекулярно-генетические механизмы злокачественного перерождения клеток. Раковая (злокачественная) опухоль, как правило, представляет собой группу клеток организма, которая приобрела способность к неограниченному делению, имеющая свою систему снабжения всеми необходимыми веществами, независимая от систем регуляции, действующих в нормальном организме, и способная распространяться в другие органы и ткани.

Проблема рака всегда чрезвычайно остро стояла перед человечеством. Признаки опухолей неоднократно обнаруживали на сохранившихся костных останках со времен палеолита. Рак был известен медицине еще в глубокой древности, однако даже в 18 веке (до открытия микроскопа) его нередко смешивали с другими заболеваниями — проказой, сифилисом и туберкулезом. В различных летописях можно найти клинические описания далеко зашедших форм этого заболевания. Поскольку часто опухоли (припухлости) имели «пальцевидные» отростки (клешни), которые проникали в окружающие ткани, они и получили образное название «рак».

В настоящее время эта проблема не только не потеряла свою актуальность, но даже приобрела еще большую остроту. Согласно официальной статистике, от онкологических заболеваний *в России ежегодно умирают более трехсот тысяч человек*. В США в 2002 году по оценке ученых от рака погибло около 550 тысяч человек. При этом наибольший процент смертности составляет рак легких и бронхов. У женщин на втором месте — рак груди, а у мужчин — рак простаты. В цивилизованных странах каждый пятый человек умирает от рака; только сердечно-сосудистые заболевания по смертности опережают или разделяют эту трагическую «пальму первенства». В развивающихся странах частота раковых больных была всегда ниже. Но сейчас, в связи с увеличением продолжительности жизни и проникновением в эти страны «цивилизации», и здесь отмечают повышение онкологической заболеваемости.

Еще в 1910 году выдающийся российский ученый И. И. Мечников печатает в газете «Русское слово» статью, в которой пишет: «Одна причина рака, безусловно, находится в самом организме, но другая попадает в него в виде экзогенного начала, скорее всего — вируса». И вскоре ветеринарный врач П. Раус представляет доказательства вирусной природы плотной (иначе, солидной) опухоли кур, теперь называемой саркомой Рауса. Это открытие было сделано в 1911 году, а Нобелевская премия за него была присуждена

Раусу только через полвека. Наконец, в 40-х годах прошлого столетия советским ученым Л. А. Зильбером была сформулирована вирусно-генетическая гипотеза происхождения рака. В известной мере она остается в силе и сейчас.

Однако теперь мы понимаем, что большинство раковых заболеваний не связано напрямую с вирусами, не являются они и наследственными патологиями. Свыше 90% злокачественных заболеваний возникает как результат нарушений структуры генома (мутаций, причем, как правило, множественных), происходящих в соматических клетках отдельных органов и тканей уже во время жизни человека. Такие мутации часто происходят спонтанно, в них активное участие принимают и различные факторы окружающей среды (радиация, курение, неправильное питание, условия проживания и др.).

Любая ли мутация в геноме приводит к раку? Конечно, нет. Постепенно был выявлен определенный спектр генов, мутации в которых имеют прямое отношение к злокачественному перерождению клеток. Теперь такие гены называют протоонкогенами, а мутировавшие протоонкогены — онкогенами (не путать с канцерогенами). Кроме того, имеются и антионкогены, которые препятствуют развитию рака. Но если в них произойдет мутация, то они уже не способны выполнять свою функцию, что в конечном итоге также способствует злокачественному перерождению клеток.

Название «онкоген» довольно условное. В норме большинство из этих «онкогенов» кодирует ключевые белки, участвующие в процессах нормального развития человеческого организма, дифференцировки и размножения его клеток. Естественно, что поломка в них приводит к аномалиям данных процессов и, как результат, вызывает неконтролируемое размножение клеток — а, следовательно, рак. Известно уже много примеров, когда в результате всего лишь единичной замены нуклеотида в гене функция белка искажается до неузнаваемости.

Сегодня, благодаря усилиям молекулярных генетиков, мы знаем уже о многих генах, ответственных за возникновение рака. Сейчас всего их известно более сотни. Определены спектры злокачественных перерождений, связанных с каждым конкретным онкогеном. Как правило, к злокачественному перерождению клеток приводит не одна единичная мутация, а некий каскад событий за ней следующих. Кроме классических онкогенов в настоящее время изучено уже около трех десятков генов человека, которые осуществляют торможение деления клетки на различных этапах этого процесса и в разных тканях. Эти гены называют «хранителями клеточного цикла» или антионкогенами. Повреждение каждого из таких генов также приводит к развитию определенных разновидностей рака. Так, при анализе большого числа пациентов было установлено, что ген CABLES, расположенный на хромосоме 18, часто перестает работать при болезнях кишечника, панкреатитах и некоторых формах раковых образований. Белок Cables при этом, естественно, отсутствует в раковых клетках. Так и было установлено, что ген CABLES выступает как один из «глушителей» опухоли. В его отсутствие клетки начинают неудержимо делиться, и, в конечном итоге, они становятся злокачественными, если имеют преимущество роста по сравнению с соседними клетками.

Кроме перечисленных выше генов, в геноме человека обнаружены также гены, снижающие скорость появления мутаций в ДНК (их называют «генами общего контроля» или «генами-сторожами»). Свою работу они осуществляют по-разному: одни исправляют уже возникшие ошибки, ремонтируя поврежденные участки ДНК, другие участвуют в организации контрольной проверки последовательностей в ДНК перед каждым новым делением. Если ДНК клетки повреждена, эти гены выполняют функцию «санитаров леса», выбраковывая клетку, несущую мутантные гены. Когда ДНК клетки повреждена столь сильно, что надежды на качественную починку уже не осталось, белки, кодируемые специальными геном (наиболее известный из них имеет название p53), запускают внутриклеточный каскад реакций, приводящий к запрограммированной клеточной смерти (этот процесс получил название *апоптоз*). Термин «апоптоз» или «самоубийство» предложил еще древнеримский врач Гален, будучи заинтригован процессом массового сбрасывания листьев деревьями по осени. В наше время так стали называть *запрограммированную клеточную смерть* — один из механизмов, регулирующих существование всего живого на Земле. Этим самым организм защищается от возможного развития опухоли, состоящей из потомков «заболевшей» клетки. Влияние на процесс апоптоза — один из путей борьбы с раковыми клетками. Работы генетиков уже сегодня позволяют искать лекарства, которые могли бы усилить в них апоптоз.

В Америке в 1999 году был создан крупный проект по анатомии ракового генома — Cancer Genome Anatomy Project (CGAP). Цель проекта «Геномная анатомия рака», пришедшего на смену проекту «Геном человека», заключается в использовании данных, полученных в результате расшифровки наследственной информации человека, для поиска причин опухолей. Для этого участники проекта занимаются составлением каталога генов, проявляющихся при развитии рака, поиском полиморфизма этих генов, молекулярным анализом различных нарушений хромосом, ассоциированных со злокачественным перерождением. Таким путем были, например, недавно обнаружены гены, ответственные за развитие широко распространенного рака простаты. Вся эта огромная по объему информация доступна любому пользователю на соответствующем сайте Интернета (<http://cgap.nci.nih.gov>).

Но сложность заключается в том, что рак — явление чаще всего спорадическое. Семейные случаи заболевания раком составляют лишь около одного процента от всех пациентов онкологических клиник. А постоянно бегать и анализировать свой геном на возможные мутации в сотне разных генов — малореальная перспектива. В подавляющем большинстве случаев, для возникновения опухоли одной генетической предрасположенности недостаточно. Всегда необходим какой-то толчок, который заставит онкогены проявить себя. Считается, что **90% всех форм рака у человека спровоцированы действием факторов окружающей среды**, таких, например, как вирусы, радиация и различные канцерогены, которых существует огромное множество в окружающей нас природе. Чаще всего именно последние и помогают «нехорошим» генам активизироваться или, наоборот, замолкать.

Считается, что с питанием и курением связано свыше 60% раковых заболеваний, а с употреблением алкоголя около 5%.

Прививки против вируса папилломы, ведущего к раку шейки матки

По официальной статистике, каждый день 18 женщин в России умирают от рака шейки матки. Каждые две минуты на земле кому-то ставится этот ужасный диагноз. Долгие годы ученые и практики искали причину этого недуга. Думали, что виной всему герпес (вирусное заболевание с характерным высыпанием сгруппированных пузырьков на коже и слизистых оболочках). Однако затем выяснили, что этот страшный и самый распространенный среди женщин недуг вызывается вирусом папилломы человека. Вирусную теорию рака разработал в сороковые годы выдающийся российский ученый Лев Александрович Зильбер (1894-1966). Она базировалась на двух основных положениях: многие злокачественные опухоли имеют вирусное происхождение, но вирус выполняет лишь иницилирующие функции в развитии опухоли. "Родилась" эта теория в тюрьме (Лев Зильбер трижды становился узником сталинских лагерей). Теория была изложена на клочке папиросной бумаги. Передана на волю во время свидания Зильбера с другим выдающимся нашим ученым, создателем отечественного пенициллина Зинаидой Ермольевой. Свидание проходило под оком надзирателя. Лев Александрович специально обронил носовой платок. Надзиратель кинулся его поднимать - вдруг в платке что-то запретное. В этот момент Зильбер и передал Ермольевой свою вирусную теорию на папиросной бумаге. Впоследствии Лев Александрович был полностью реабилитирован.

Д.Балтимор, Р.Дульбекко и Х. М. Темин продолжили исследования в области вирусной онкологии. Они, в частности, обосновали идею о том, что некоторые вирусы несут онкогены, вызывающие рак у людей. Когда-то вирус «прихватил» их из генома человека и теперь это «использует в своих корыстных целях». Активные онкогены, попав к нам вместе с вирусом, делают здесь свое «черное» дело. В 1975 году эти три ученых получили Нобелевскую премию «за открытия, касающиеся взаимодействия между онкогенными вирусами и генетическим материалом клетки». Большой вклад в это научное направление внес немецкий ученый-вирусолог Харалд цур Хаузен, выявивший роль вирусов папилломы человека в заболеваниях рака шейки матки. Его работы привели к пониманию механизмов канцерогенеза и созданию **профилактической вакцины против вируса папилломы человека**. В 2008 году за свои работы в этой области ученый получил Нобелевскую премию. Как знать, если бы вирусная теория была написана Зильбером не на клочке папиросной бумаги в тюремной камере, а была напечатана в научном журнале, и он дожил бы до наших дней, то сегодня нобелевским лауреатом мог бы быть и Лев Александрович Зильбер.

С признанием инфекционной природы рака шейки матки открылась перспектива первичной его профилактики - через прививку вакцины. И сегодня на повестке дня медиков стоит острейший вопрос - как защитить прекрасную половину человечества от этой напасти. Самый эффективный и реальный механизм - проведение вакцинации девочек. В США, Японии и на Западе это уже делается. В России все не так просто. Материал об этом изложен в виде вопросов журналиста и ответов медиков.

Вопрос: Вакцину можно купить в аптеке?

Ответ: Конечно.

Вопрос: А если у женщины уже есть вирус папилломы человека, ей стоит прививаться или нет?

Ответ: Вакцина - не лечебная, она профилактическая, она защищает от возникновения предраков. Если поражение уже есть, вакцина не лечит. Лучше всего ее вводить девочкам-подросткам до начала половой жизни, а значит, до встречи с вирусом.

Надо понять главное: вакцина предотвращает появление первичных, предраковых поражений. И это - основной критерий. Потому что раку шейки матки всегда предшествует *предрак*. *Причем предраковый период обычно длится около десяти лет*. В это время у женщины появляются определенные нарушения в шейке матки. И главное - там находят вирус папилломы человека. Он легко тестируется. В онкологии очень важно найти начало заболевания, не пропустить его. Когда обнаруживается раковая опухоль, это уже конец процесса, не начало его. В случае с раком шейки матки человечество впервые увидело начало рака и может предупредить рак шейки матки с помощью вакцины.

Причина развития рака шейки матки – это несколько типов вируса папилломы. В основном это 16-й и 18-й типы, которые вызывают 80 процентов рака. В мире найдено около *20 миллионов человек, инфицированных этим вирусом*. Примерно *50 процентов сексуально активных мужчин и женщин – скрытые носители* этого вируса.

Сейчас известны две вакцины против этого вируса. В восемнадцати штатах Америки вакцинация обязательна. Но есть и другие штаты, где ее используют по добровольному согласию. Государство полностью поддерживает и оплачивает прививки. Исключения возможны по религиозным или каким-то иным мотивам или из-за отказа родителей.

Вопрос: А в других странах?

Ответ: В Австралии вакцинацию проводят по желанию женщинам от 12 до 26 лет. В Канаде государство финансирует те вакцинации, которые выбрали родители или сами дети. Во Франции государство финансирует 65 процентов стоимости вакцины. В Греции вакцинация обязательна для девочек до 7-го класса. В Новой Зеландии - в зависимости от желания родителей. В Южной Корее вакцинация обязательна. В Великобритании девочки, которым сейчас 12 лет, должны быть вакцинированы. *Всего вакцинируют девочек в 110 странах*.

Вопрос: Мальчиков вакцинировать не надо?

Ответ: Мальчики рассматриваются как переносчики этой инфекции. Поэтому есть страны, где рассматривают и возможность вакцинации мальчиков, чтобы в дальнейшем они не принесли несчастья своим партнершам. *Так, в США вакцинируют и мальчиков, и девочек*. Стопроцентный эффект может дать вакцинация, проведенная до начала половой жизни. Вакцинация на 90 процентов будет способствовать профилактике рака шейки матки. И если человек не хочет, чтобы у его ребенка была вирусная папиллома или рак шейки матки, то надо идти на прививку.

Вопрос: Почему не все идут делать прививку? Боятся, что больно? Что будут какие-то осложнения? Вы наблюдали людей, которые делали прививку против вируса папилломы шейки матки? Каково действие? Какие побочные эффекты?

Ответ: Анализ показал: никаких серьезных осложнений в ответ на эту вакцину не было. Сравнивали те заболевания, которые у вакцинированных, и те, которым вводят плацебо, то есть пустышку. Сравнивали исходы беременности. Ничего против вакцинации не обнаружено.

Вопрос: Все раковые опухоли вирусного происхождения? Рак заразен?

Ответ: Изученные опухоли животных – почти все вирусные. *Опухоли человека не все вызываются вирусом. Сейчас показано, что примерно 15 процентов рака человека вызывает вирус.*

Вопрос: Во сколько обойдется курс прививок вакцинации против вируса папилломы человека?

Ответ: Одна доза вакцины стоит 120 долларов, на курс лечения нужны 3 дозы.

Вопрос: Куда может обратиться житель Москвы, чтобы привить свою дочь?

Ответ: Для того чтобы проводить вакцинацию, надо иметь лицензию. Сейчас многие медицинские учреждения имеют такую лицензию. Их адреса можно найти в Интернете.

Ген устойчивости к СПИДу

Устойчивость к вирусу СПИДа (иммунодефицита) очень важна для человека. Ведь в период *до 2020 года от СПИДа в мире может погибнуть до 70 миллионов человек!* Эти пугающие цифры приводятся в отчете, представленном в 2002 году на ежегодном заседании Экономической и социальной комиссии ООН. В Уганде и Танзании инфицированность вирусом иммунодефицита среди проституток доходит до 60–80%, однако некоторые из них не только не умирают от СПИДа, но и рожают здоровых детей. Было установлено, что имеется мутация (или мутации), защищающая человека от СПИДа. Люди с такой мутацией могут быть инфицированы вирусом иммунодефицита, но не заболевают СПИДом. В конечном итоге был идентифицирован ген, получивший имя CCR–5, с которым все это связано. За этой непонятной для непросвещенного читателя аббревиатурой скрывается ген, определенное изменение в котором (выпадение небольшого участка ДНК) придает человеку невосприимчивость к вирусу иммунодефицита человека. Большинство людей подвержено этой страшной вирусной инфекции, а вот индивидуумам с такой мутацией она не страшна. В настоящее время создана карта, примерно отражающая распределение этой мутации в гене CCR–5 в Европе. Особенно часто (до 15% населения) она встречается среди финно-угорской группы населения. Обнаружение такого мутантного гена может привести в конечном

итоге к созданию надежного способа борьбы с одним из самых страшных заболеваний нашего века.

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование позволяет определить уровень риска рождения больного ребенка. *Методы пренатальной (дородовой) диагностики* дают возможность точно определить наличие патологии у плода, что необходимо семье для принятия взвешенного решения о судьбе данной беременности: продолжать вынашивание или нет? В наши дни появились эффективные методы лечения многих пороков развития плода. Задача врача при этом — предоставить максимально полную информацию о данной патологии, возможностях ее лечения, прогнозе жизни и повторном риске (при последующих беременностях).

Супружеской паре, которая готовится к рождению ребенка, необходимо пройти медицинское обследование еще до зачатия ребенка, чтобы предотвратить возможные проблемы в будущем. Начинать планирование здорового малыша надо с *визита к врачу-генетику*. Этот специалист составит родословную, определит, не входит ли семья в группу риска по наследственным заболеваниям и порекомендует будущим родителям провести исследования, необходимые для профилактики генетической патологии у их потомства.

Консультация врача-генетика необходима в следующих случаях:

- Если у пары родился тяжело больной или физически неполноценный ребенок
- Если в семье среди родственников повторяются случаи наследственной патологии
- Если супруги состоят в кровном родстве
- Если при планировании беременности возраст женщины моложе 18 лет или старше 35 лет. В этом случае вероятность появления мутаций в половых клетках родителей, "превращения" нормальных генов в патологические достаточно высока
- Если у женщины имеется первичная аменорея (отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более), особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков
- Если у женщины отмечается первичное бесплодие, наличие диспластических черт развития (неправильное развитие органов тела: вывороченные губы, неправильный нос и т.п.) в сочетании с другими патологическими признаками (например, низкий рост, судорожный синдром и т.д.)
- Если один из супругов работает на вредном производстве
- Если имеется непереносимость лекарственных препаратов и пищевых продуктов
- Если ранее у женщины были неблагоприятные исходы беременности: самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, мёртворождение
- Если при настоящей беременности женщина перенесла острое инфекционное заболевание или обострение хронического заболевания; принимала лекарственные препараты, алкоголь, наркотики; проводилось рентгенодиагностическое исследование

- Если при настоящей беременности обнаружены отклонения в показаниях УЗИ; анализах на инфекции

Консультация врача-генетика начинается с разговора. **Сбор информации** проводится путем опроса, анкетирования и личного обследования семьи. Опрос обычно начинается с бабушки и дедушки по материнской линии. В родословную вносят сведения о бесплодных браках, выкидышах, абортах и т.д. После сбора сведений делают **графическое изображение родословной**, а затем генетик проводит **анализ родословной**. В результате этого анализа врач может получить очень важную информацию о том или ином признаке: например, установить, является ли данный признак или заболевание единичным в семье или носит семейный характер; определить тип наследования, если признак встречается несколько раз в разных поколениях.

На следующем этапе медико-генетического консультирования проводят **исследование хромосомного набора** будущих родителей. Для проведения исследования хромосомного набора у пациента берут кровь и выделяют из нее лимфоциты. Далее в пробирке их стимулируют, заставляя делиться, а через несколько дней деления культура обрабатывается специальным веществом, которое останавливает процесс деления клеток именно на той стадии, когда видны хромосомы. Из клеток готовятся мазки на стеклах, которые будут использованы для исследования. Генетик анализирует под микроскопом 11 — 13 клеток на предмет выявления изменений кариотипа (хромосомного набора), обнаруживая количественные и структурные изменения.

На основе полученных данных врач делает свои выводы о вероятности возникновения наследственной патологии у ребенка и дает свои рекомендации, как уменьшить возможный риск. **Генетический риск** обычно выражается в процентах. Так, вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна для беременной в 40 лет составляет около 2%. Риск этого заболевания при наличии у плода утолщенной шейной складки (УЗ-признак) в 12 недель беременности составляет уже 26%.

Однако в жизни часто встречаются такие ситуации, когда новая жизнь уже зародилась, а родителей и врачей очень волнует вопрос: здоров ли будущий ребенок? Внутриутробное исследование плода называется **пренатальной диагностикой**. Существуют различные виды пренатальной диагностики. Неинвазивные методы абсолютно безопасны и включают уже упомянутые ультразвуковое сканирование плода и определение биохимических маркеров в крови беременной. Инвазивные методы предполагают медицинское «вторжение» в полость матки, чтобы взять материал для исследования и с высокой точностью и исключить серьезную патологию.

Гены и поведение, психогеномика

Как уже многократно говорилось выше, геном всех людей, живущих на нашей планете, почти одинаков, но вот поведение разных людей, их умственные способности, психика порой кардинально отличаются. Сталин, Гитлер, академик Сахаров, физик Ландау, театральная звезда Станиславский, певец Лемешев, космонавт Гагарин, адмирал

Ушаков — это все представители одного вида гомо сапиенс, но какие они разные по своей психике, таланту и поведению! В чем же причина?

До недавнего времени ведущую роль в решении подобного рода вопросов играли психиатры и психологи, а также ученые, которые занимались поведенческой генетикой — наукой, изучающей наследование характера, темперамента и особенностей поведения человека. Использование ими многочисленных тестов говорило о том, что интеллект все-таки зависит от внешних воздействий, в первую очередь от характера социальной среды, в которой оказался ребенок. Коэффициент интеллекта (хорошо известный как IQ) у детей, которых много и хорошо обучают, можно повысить буквально за год. Эти данные позволили некоторым ученым утверждать и настраивать общественность на то, что интеллект человека определяется только социальной средой и обучением и практически никак не зависит от наследственности.

Однако, в результате анализа близнецов, проведенного канадскими психологами, изучающими генетику лидерства и стремления к лидерству, было доказано наследственное происхождение этих качеств. Как характерную иллюстрацию к данному положению психологи приводят судьбу династии Кеннеди, члены которой из поколения в поколение передают своим потомкам так называемый «ген лидерства». Было установлено, что и за такие черты человека, как тревожность и склонность к депрессии, также в определенной мере отвечает наследственность. Однако сам механизм наследования, гены, ответственные за темперамент, наклонности и пристрастия, остаются пока неизвестными. В отличие от генов, определяющих группу крови, формирование конечностей или цвет глаз, выделить «ген лидерства» или, скажем, «ген гомосексуализма» оказалось значительно сложнее.

Но в последнее время, благодаря гигантским успехам геномики, намечился существенный прогресс в этом вопросе. Науку, возникшую относительно недавно на пересечении генетики и психологии, можно назвать психогеномикой по аналогии с фрейдовским психоанализом. Основная задача психогеномики заключается в «охоте за генами», формирующими личность, психику и поведение человека.

Однако решение этой задачи оказалось весьма трудоемким занятием. Данные одних ученых зачастую не подтверждаются другими «охотниками за генами». Дело в том, что поведение человека, его психика, зависят, как правило, от большого числа генов и гораздо больше подвержены влиянию внешней среды, чем морфологические или биохимические признаки.

Внимание специалистов разных стран привлекли к себе гены, которые кодируют белки, участвующие в передаче сигналов от нейрона к нейрону в разных отделах нервной системы. Один из таких передатчиков — белок серотонин. С этим белком тесно связаны некоторые особенности поведения человека, в частности, тревожность и склонность к депрессии. Ученые обнаружили и изучили участок в геноме, который управляет работой гена транспортера серотонина. У людей с повышенным уровнем тревожности и склонностью к отрицательным эмоциям этот участок был длиннее, чем у спокойных и более оптимистичных. Для лечения депрессии было создано несколько лекарств, и среди них наиболее известен медицинский препарат Прозак. Механизм действия Прозака

основан на подавлении активности белка-транспортера, в результате чего уровень серотонина в нервных клетках увеличивался. Средство оказалось весьма эффективным.

Другой хорошо известный передатчик сигналов в нервной системе — дофамин. Он также действует на нервные клетки через специфический белок-рецептор. Одна из групп нейронов, производящих дофамин, связана с так называемым центром эмоций и удовольствий. Ранее на мышах было показано, что избыток дофамина вызывает у них гиперактивность. Теперь появились и результаты на человеке. Было обнаружено, что один из генов, кодирующих белки-рецепторы дофамина, может существовать в разных аллельных формах (длинная и короткая). У людей-носителей длинной аллели чувствительность к дофамину понижена, а у индивидуумов с короткой аллелью — повышена. И это сильно сказывается на поведении человека. Люди с длинной аллелью больше склонны к поиску новых впечатлений, и это стремление к новизне проявляется во всех сферах жизни. Обнаруженный ген так и назвали «геном поиска новизны». Видимо неслучайно у американцев длинная аллель гена рецептора дофамина встречается в 25 раз чаще, чем, скажем, у жителей Южной и Восточной Азии. Из истории мы знаем, как заселялась Америка европейцами. Кто ехал тогда в неизвестность в поисках денег и успеха? Конечно же, в первую очередь, это были энергичные, импульсивные люди, склонные к авантюризму и риску. Вот они-то и внесли длинную аллель «гена поиска новизны» в современную американскую популяцию.

Недавно обнаружены два гена, которые отвечают за материнские инстинкты (эти гены — MEST и PEG3 — так и были названы генами «материнского инстинкта»). При этом, ко всеобщему удивлению, выяснилось, что вовсе не женщины, а мужчины определяют такое тонкое чувство, как материнский инстинкт, поскольку оба гена дочери получают от отцов. Опыты на мышах полностью подтвердили эти результаты. Животные, у которых гены «материнского инстинкта» отсутствовали, не заботились о новорожденных, в результате чего только 8% их детенышей оставались в живых. У нормальных же мышей-матерей выживало более 80% потомства. Поэтому, можно сказать, что если с дочерью в семье есть проблемы, то причина, скорее всего, в «некачественном» отце.

Генетики давно подметили, что преступные наклонности, связанные с физическим насилием, присущи некоторым людям от природы. Исследование одной датской семьи, несколько поколений мужчин которой были склонны к немотивированной физической агрессии, позволило обнаружить «ген агрессивности». Им оказался ген моноаминоксидазы — фермента, участвующего в проведении нервных импульсов.

Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от генов, ответственных за развитие организма и его физические параметры, наличие «больных» генов, формирующих психику и поведение, еще не означает стопроцентную обреченность человека на определенные отрицательные проявления. Во-первых, как правило, не один, а совокупность генов отвечает за наши душевные характеристики. Между ними существует очень сложное и порой весьма неоднозначное взаимодействие, эффект которого зависит от множества различных факторов. Во-вторых, как считает большинство ученых, психика и поведение человека лишь процентов на 50 определяются генами. Не меньшую, если иногда не большую, роль в этом играют общество, окружение, воспитание, иными словами, окружающая среда. С точки зрения ученых, считавших, что интеллект

определяется средой и обучением на все 100 процентов, это очень мало. Но не вполне правы оказались и психологи начала прошлого века — наследственность тоже не определяет интеллект целиком и полностью. В результате в споре «наследственность — среда» оказались в какой-то степени правы как одни, так и другие. Похоже, что в генах нет строгой программы, которую неукоснительно выполняет организм. Содержащийся в них текст напоминает скорее всего некий набросанный в общих словах план, коему человек порой следует, а порой заметно отступает от него.

Все ли в нас зависит от генома? Геном и окружающая среда

Конечно же, надо понимать, что секвенированный геном человека не есть полный ключ к раскрытию всех тайн возникновения, развития и формирования современного человека. Мы живем не в безвоздушном пространстве, а в постоянном ежедневном тесном контакте с окружающей нас средой, с тысячами физических, химических и биологических факторов, которые действуют на нас на протяжении всей нашей жизни. Многочисленные внешние воздействия могут влиять на организм, на его функциональное состояние и развитие. Но какова значимость этого влияния?

Одним из важных подходов, который был использован для ответа на поставленный в этом разделе вопрос, явилось наблюдение за так называемыми однояйцовыми (монозиготными) близнецами. Такой подход в генетике существует уже давно, он получил и специальное название «близнецовый метод». Этот метод основан на изучении однояйцовых близнецов (то есть людей, имеющих полностью идентичный генетический аппарат) для разделения ролей между участием наследственности и окружающей среды в формировании отдельных признаков и свойств человека. Высокий коэффициент корреляции, близкий к единице, в паре монозиготных близнецов свидетельствует о генетическом происхождении признака, а в паре дизиготных (происходящих из двух разных зигот) близнецов — о формировании признака под влиянием среды.

Близнецы

Однояйцовые близнецы образуются в результате деления одной и той же зиготы и, следовательно, содержат идентичные геномы. Важно, что это не искусственный материал, а материал, поставляемый в руки исследователей самой природой. Хотя появление близнецов — довольно редкое явление (считается, что у человека одна двойня приходится на 80–85 родов; значительно более редки случаи рождения трех, четырех и более близнецов), тем не менее, и имеющихся случаев достаточно для проведения соответствующих исследований.

Близнецовый метод подразумевает сравнение тех или иных свойств, признаков или характеристик между разными однояйцовыми близнецами, а также сопоставление полученных данных с разнойяйцовыми близнецами (они происходят из разных зигот и генетически разнятся) и с человеческой популяцией вообще. Насколько генетически подобные близнецы подобны друг другу по фенотипу? Как влияет на их различия

окружающая среда? Многолетние исследования позволяют пока лишь частично ответить на все эти вопросы.

Отпечатки пальцев являются одним из наиболее признанных способов идентификации человека. Характерные «узоры» закладываются у зародыша уже на третьем месяце развития и сохраняются без изменения в течение всей жизни. При сравнении кожных «узоров» у близнецов было выявлено, что они очень похожи (это очень важно), но, что удивительно, эти «узоры» не всегда полностью идентичны. При исследовании ряда других признаков также наблюдали их небольшие вариации у близнецов: цвет глаз и волос, форма губ, носа, уха. Выявлены и различия в физиологии высшей нервной деятельности. В то же время анализ групп и факторов крови показал полную идентичность близнецов по этому показателю. Таким образом, последние признаки полностью генетически детерминированы. Сложнее обстоит дело в отношении многих других признаков. Использование близнецового метода позволяет говорить лишь о неодинаковой изменчивости разных наследственных свойств человека: группа крови не меняется всю жизнь, цвет глаз и волос меняются относительно мало, а вес тела может значительно варьировать. Вместе с тем исследование близнецов дает ценные данные о роли генетических факторов и факторов среды в аномалиях и болезнях человека. Так, при анализе однояйцовых близнецов и их родителей было обнаружено, что наличие шестого пальца (шестипалость) в некоторой степени определяется генетически, а не есть только результат патологии развития. Крупномасштабное сравнение однояйцовых близнецов друг с другом и с разнояйцовыми близнецами показало, что возникновение таких инфекционных заболеваний, как корь, коклюш, ветряная оспа практически полностью зависит от возбудителя заболевания, а вот полиомиелит и туберкулез определяются кроме того (хотя и в небольшой мере) наследственными свойствами человека. В частности, заболеваемость туберкулезом обоих однояйцовых близнецов более чем в 3 раза выше, чем у двух разнояйцовых близнецов. Исследование близнецов, проведенное в Каролинском институте в Стокгольме, убедительно показало существенное воздействие факторов окружающей среды (курения, загрязнений, питания, образа жизни) на развитие некоторых форм злокачественных заболеваний. Вместе с тем отмечено и определенное влияние генетических факторов на возникновение рака простаты, рака прямой кишки и рака груди.

При анализе близнецов удалось выяснить, что умственное развитие, различия в привычках людей также могут объясняться генетически. Так, выяснилось, что однояйцовые близнецы значительно более сходны между собой в отношении умственных способностей, чем двуяйцовые. Если один из пары однояйцовых близнецов слабоумен, то второй оказывается таким же почти всегда. В то же время у двуяйцовых близнецов такое совпадение отмечено лишь в 25%.

Корреляция коэффициента интеллектуального развития (всем хорошо известного *intelligence quotient* - IQ) для воспитанных совместно однояйцовых близнецов почти столь же высока, как, например, корреляция веса тела. Но в то же время корреляция IQ между однояйцовыми близнецами, воспитанными порознь, не выше, чем у разнояйцовых близнецов одного пола, воспитанных совместно. Из этого следует, что одинаковые внешние условия способны в той же мере дать вклад в достижение сходных показателей

интеллекта, что и генетические различия между разнояйцовыми и однояйцовыми близнецами.

Российскими учеными было проведено исследование детей-близнецов в возрасте от 7 до 12 месяцев на предмет того, в какой мере генетика и среда влияют на формирование пяти интегральных черт темперамента: агрессивности, раздражительности, активности, чувствительности к наказанию и общительности. Оказалось, что первые три черты темперамента находятся под жестким генетическим контролем: агрессивность поведения младенца во втором полугодии жизни на 94 процента определяется его генотипом, активность — на 89 процентов, раздражительность — на 85 процентов. Но вот чувствительность к наказанию, зависимость от матери и страх перед незнакомыми почти в равной мере зависят от генотипических особенностей и от факторов среды. То есть родительское воспитание и влияние семейной среды могут изменить эти биологически обусловленные черты. Наконец, общительность почти на 90% формируется под влиянием среды, которую создают родители.

Интересно, что гены вмешиваются даже в такой интимный процесс, как продолжительность и прочность брака между людьми. Чтобы установить этот факт, исследователи изучили данные о 800 мужчинах-близнецах, как однояйцовых, так и разнояйцовых. Как и ожидалось, состояние дел в семейной жизни у генетически идентичных однояйцовых близнецов было чрезвычайно схожим, а для генетически неидентичных различалось, и часто весьма значительно. Исходя из этого, был сделан вывод о существовании генетической предрасположенности к разводу. По мнению исследователей, зависимость устойчивости брака от генов может быть связана с такими факторами, как склонность к алкоголизму, наркотикам или депрессии, наследственная природа которых известна достаточно давно. Результаты опроса позволили также сделать вывод о том, что *на отношение к первому браку в большей мере влияет окружение человека, в частности, устойчивость брака родителей. Генетические же факторы вступают в дело уже в процессе семейной жизни.*

Такие тонкие чувства, как ощущение благополучия и удовлетворенности жизнью значительно сильнее коррелируют у идентичных близнецов по сравнению с разнояйцовыми близнецами, независимо от материального положения, возраста и образования. Проводившие это исследование ученые утверждают, что у нас *чувство благополучия на 50% зависит от генетики, а другие 50% — «от сожалений и удовольствий последних часов, дней и недель», то есть от внешних факторов.*

Согласно современным оценкам, такие показатели, как *продолжительность жизни, здоровье человека*, также в первую очередь связаны с *генетическими факторами*, роль которых оценивается *на уровне 65–70%*. Для каждого из нас важно, что при этом все-таки не меньше 30% шансов отводится окружающей среде, нашему образу жизни и особенно нашему питанию.

Многочисленные и разнообразные данные, приведенные выше, позволяют дать ответ на вопрос, поставленный в заголовке этого раздела: геном определяет многое в нас, но и окружающая среда не бездействует, а иногда и весьма заметно вмешивается в нашу сущность. Чтобы разобраться в тех многочисленных взаимосвязях, которые существуют

между проявлением отдельных вариантов генов и влиянием на этот процесс различных факторов окружающей среды, был создан специальный международный проект — The Environmental Genome Project (Геном и окружающая среда). Среди множества задач данного проекта главной является, конечно же, изучение влияния окружающей среды на продолжительность жизни, а также на возникновение и развитие различных заболеваний человека. В конечном итоге этот проект может оказаться не менее важным и сложным, чем знаменитый и очень дорогостоящий проект по секвенированию генома человека.

Гомосексуализм – это болезнь?

Благодаря методу близнецового анализа на генетический уровень вышла и широко обсуждаемая проблема гомосексуализма. Уже имеются достоверные данные, что около 57% однояйцовых близнецов, 24% разнояйцовых близнецов и 13% братьев мужчин-гомосексуалов также являются гомосексуалами. По данным для женщин-лесбиянок, приблизительно 50% однояйцовых близнецов, 16% разнояйцовых близнецов и 13% родных сестер этих женщин также являются лесбиянками. Более того, недавно ученые вышли на гены, которые во всем этом «виноваты». Американец Д. Хэмер и его коллеги выявили взаимосвязь между мужской гомосексуальностью и строением небольшого участка ДНК, расположенного на самом кончике X-хромосомы (эту хромосому мужчины наследуют от своих матерей). Таким образом, при определенных обстоятельствах люди становятся гомосексуалистами в силу генетических причин, то-есть по сути они — больные люди. Осознание этого поможет решить, хотя бы частично, две проблемы: проблему гомофобии (плохо ненавидеть больных людей) и проблему наметившегося во всем мире агрессивного гомосексуализма (эти люди требуют признания их здоровыми и полноценными, порой даже гордятся своей особенностью). Однако, если рассматривать гомосексуализм как болезнь, как патологию, ситуация кардинально меняется. Трудно представить себе человека, гордо стоящего с плакатом: «Я страдаю импотенцией, поэтому требую к себе уважения, как к полноценному члену общества!». А ведь гомосексуалисты именно так и позиционируют себя.

Генетическое оружие

Существуют также опасения относительно того, не могут ли новые данные о геноме человека быть использованы для создания биологического оружия нового типа, например, опасного только для некоторых популяций или рас? Вопрос вполне правомерный, и пока на него нет однозначного ответа. Вместе с тем, имеющиеся данные о различиях в структуре геномов разных популяций людей указывают пока на отсутствие возможности появления такого оружия. Ряд ученых считает, что гораздо большую опасность для человечества могут представлять данные по определению структур ДНКовых текстов многочисленных болезнетворных бактерий и вирусов. Тем не менее, в этих случаях подобный вопрос почему-то практически не возникает.

В нашей стране все перечисленные выше проблемы имеют свою специфику. У нас генетика долгое время пробивала себе законное место под солнцем. Да и вообще вся

естественная наука, не связанная напрямую с военной проблематикой, большую часть XX века не была у нас в почете. Однако времена постепенно меняются и генетику не только признали как науку, но и стали ориентироваться на ее достижения.

Сегодня сохраняется насущная потребность в разработке международно признанных этических норм, которые бы регулировали искусственное вмешательство в геном человека. Сейчас этим активно занимаются такие международные организации, как Совет Европы, ЮНЕСКО, ВОЗ. Попыткой установить эти нормы служит Всемирная декларация «О геноме человека и правах человека», разработанная Международным комитетом ЮНЕСКО по биоэтике и принятая Генеральной конференцией ЮНЕСКО в 1997 году.

Из Всемирной декларации ЮНЕСКО о геноме человека и правах человека

- Исследования генома человека открывают широкие перспективы в области улучшения здоровья и процветания каждого человека и всего человечества в целом.
- Применение генетических исследований должно, однако, регулироваться надлежащим образом для защиты от евгенической практики, которая идет вразрез с человеческим достоинством и правами человека.
- Результаты исследования генома человека ни в коем случае не должны быть использованы в военных или агрессивных целях...
- Геном человека есть составная часть общего достояния человечества.
- Геном каждого человека представляет его особую генетическую индивидуальность.
- Личность человека не может быть сведена только лишь к его генетическим характеристикам. Каждый имеет право на уважение его прав и достоинств вне зависимости от этих характеристик...
- В области биологических и генетических исследований защита личности будет гарантировать неприкосновенность человечества как вида, а также уважение достоинства, свободы и прав каждого из его членов.
- Каждый имеет право извлекать пользу из достижений биологии и генетики...
- Никакие достижения в области биологии и генетики не должны превалировать над уважением человеческого достоинства и прав человека...
- Никакое воздействие на геном человека (в научных ли, терапевтических или диагностических целях) не может быть предпринято без строгой предварительной оценки возможных последствий, а также без предварительного свободного согласия заинтересованного лица...
- Никто не может быть подвергнут дискриминации на основании генетических характеристик...

-Генетические данные, связанные с конкретным человеком, хранящиеся или обрабатываемые в исследовательских или любых других целях, должны быть защищены от третьих лиц.

-Каждый человек имеет право на справедливую компенсацию ущерба, явившегося прямым результатом воздействия на его геном.

-Государства обеспечивают интеллектуальные и материальные условия, благоприятствующие исследованию генома человека настолько, насколько это исследование способствует продвижению в познании, облегчению страданий, улучшению здоровья и процветанию человека и человечества в целом.

-Исследования в биологии и генетике влекут за собой особую ответственность, требуют от ученых тщательности, осторожности и интеллектуальной честности.

-Государства должны гарантировать действенную помощь гражданам, семьям и группам населения, нетрудоспособным или подверженным болезням из-за аномалий генетического характера.

Перспективы и прогноз

Мы не можем вырвать ни одной страницы из нашей жизни,
хотя легко можем бросить в огонь саму книгу.
Ж. Санд

Давно уже существовало мнение, что XXI век станет веком биологии. Сегодня по сути дела сбывается предсказание великого физика современности Нильса Бора, который в 50-х годах прошлого века неоднократно заявлял, что в ближайшем будущем наиболее интенсивное проникновение в тайны природы станет прерогативой не физики, а именно биологии. Среди наук, занимающихся биологическими проблемами, наиболее продуктивной оказывается молекулярная генетика.

На рубеже тысячелетий, на основе успехов по определению структуры генома человека и многих других организмов, возникло совершенно новое направление молекулярной генетики — *геномика*, изучающая не отдельные гены, а геном в целом, функциональную значимость генома, как единого целого. Выше мы уже ознакомились с тем, как геномика охватила многие сферы деятельности человека, она уже вторглась в медицину, этнографию, лингвистику, антропологию и другие области гуманитарного знания. Появились специальные ответвления: *медицинская геномика, этногеномика, палеогеномика, геноинформатика, генотоксикология* и др. В последние годы из геномики выросло еще одно важное направление — *протеомика*, которая занялась по сути дела инвентаризацией всех белков клетки, анализом их функции и взаимодействия друг с другом. Ясно, что задачи, стоящие перед протеомикой, на несколько порядков сложнее, чем у структурной геномики.

Геномика с самого начала была направлена не только на теоретические изыскания, но, главным образом, на практическое использование этих достижений на благо человека.

Собственно, это и предполагали организаторы программы «Геном человека», когда затевали свой беспрецедентный по земным масштабам проект.

В самом начале работ по этой программе существовали опасения, что ее реализация приведет к «индустриализация» биологии, к утрате ее творческого потенциала. Однако теперь уже ясно, что огромная творческая работа исследователей по созданию сложнейшей технологии для массивированного секвенирования генома человека имеет универсальное значение, ее идеи и методы применимы для решения большого числа биологических проблем, далеко отстоящих от собственно генома человека. Это, прежде всего, разработка методов создания радиационных гибридов (коллекций клеток, в которых удалены разные небольшие фрагменты хромосом), конструирование новых векторных систем (искусственные дрожжевые хромосомы, бактериальные и фаговые векторы, позволяющие размножить огромные по размерам фрагменты ДНК человека), появление принципиально новых компьютерных программ и многое др. Вновь созданная приборная база и методология теперь успешно применяется к любым геномам, от вирусов и бактерий до сельскохозяйственных растений и животных.

Геном человека — неиссякаемый родник для многих поколений исследователей. У специалистов захватывает дух от масштаба и потенциального значения результатов, ожидаемых на основе развития геномики. Что можно ожидать от геномных исследований в ближайшее будущее? Вот как сформулировал прогноз на ближайшие 40 лет Ф. Коллинз, один из руководителей программы «Геном человека» (США).

Будущее «Генома человека»

2010 год

- Генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск заболеваний, и геновая терапия до 25 наследственных заболеваний. Медсестры начинают выполнять медико-генетические процедуры.
- Широко доступна преимплантационная диагностика, яростно обсуждаются ограничения в применении данного метода.
- В США приняты законы для предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности.
- Не всем доступны практические приложения геномики, особенно в развивающихся странах.

2020 год

- На рынке появляются лекарства от диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации.

- Терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток.
- Фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания многих лекарств. Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям.
- Демонстрация безопасности генотерапии на уровне зародышевых клеток при помощи технологии гомологичной рекомбинации.

2030 год

- Определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида станет обычной процедурой, стоимость которой не будет превышать 1000 \$.
- Каталогизированы гены, участвующие в процессе старения.
- Проводятся клинические испытания по увеличению максимальной продолжительности жизни человека.
- *Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменены экспериментами на компьютерных моделях.*
- Активизируются массовые движения противников передовых технологий в США и других странах.

2040 год

- Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике.
- Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (при/до рождения).
- Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида. Болезни детектируются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга.
- Для большинства заболеваний доступна генная терапия.
- Замена лекарств продуктами генов, вырабатываемыми организмом при ответе на терапию. Средняя продолжительность жизни достигнет 90 лет благодаря социэкономическим мерам. Проходят серьезные дебаты о возможности человека контролировать собственную эволюцию.
- Неравенство в мире сохраняется, создавая напряженность на международном уровне.

Жизнь, безусловно, может внести существенные коррективы в эти грандиозные прогнозы. Но в целом приведенные выше прогнозы, безусловно, будут реализованы, хотя, вероятно, с неким сдвигом в годах.

Эпилог

Происходящие изменения в мировой науке столь фундаментальны и многочисленны, что порой трудны для полного понимания и осознания даже самими учеными. Еще когда программа «Геном человека» только начиналась, многим было очевидно, что одно секвенирование ДНК не может решить все проблемы человека, но то, что оно, бесспорно, станет краеугольным камнем в разрешении многих проблем человечества, практически ни у кого не вызывало сомнения ни тогда, ни сейчас. Было ясно также, что это скажется на прогрессе не только молекулярной генетики, но и всей биологии в целом, а также на множестве других наук. Так оно в конечном итоге и оказалось.

Программа «Геном человека» по сути дела стала мощным «локомотивом», к которому оказались прицепленными еще сотни разных «вагонов». Главные из них — геномы многих не изученных ранее организмов. В конце 2002 года сообщено о завершении секвенирования генома мыши. Сейчас на очереди секвенирования стоят уже геномы собаки, коровы, пчелы и других важных и полезных животных организмов. Дошло дело и до растений. Уже определена полная последовательность нуклеотидов генома риса. Технология секвенирования теперь настолько усовершенствована, что здесь не должно быть никаких особых проблем. В конечном итоге все это сулит нам огромные возможности, которые в полной мере даже трудно сегодня представить.

Теперь, после полного секвенирования генома человека на повестку дня встали вопросы детального выяснения функций всех его элементов и их взаимодействия с различными компонентами клетки, а также сложных взаимосвязей всех клеток организма друг с другом. Огромная роль в этом будет принадлежать функциональной геномике и, в особенности, психогеномике. Морально-этические проблемы, возникшие в последние годы в связи с бурным развитием молекулярной генетики человека, также весьма сложны.

В новом тысячелетии человечество должно дать достойный ответ на все возникающие в этой сфере вопросы.

ЛИТЕРАТУРА

Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. Генетика (перевод с английского), М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

Мэтт Ридли, Геном: автобиография вида в 23 главах, (перевод с английского), М.: Эксмо, 2010, 432 с: ил.

Некоторые специальные термины, используемые в тексте

Аденин — пуриновое основание, комплементарное тимину (в ДНК) и урацилу (в РНК), входящее в состав ДНК и РНК.

Аллель — одно из возможных структурных состояний гена.

Аминокислота — мономерная единица («строительный блок») белков (все белки человека строятся из 20 разных аминокислот).

Антионкоген — ген, препятствующий развитию рака.

Апоптоз — запрограммированное самоубийство клеток

Бактериофаг — вирус, инфицирующий бактерии.

Вектор — самореплицирующаяся молекула ДНК (например, ДНК некоторой бактерии) используемая в генной инженерии для переноса генов из организма-донора в организм-реципиента.

Вырожденность генетического кода — возможность кодирования одной аминокислоты несколькими кодонами мРНК.

Гамета — половая клетка.

Гаплотип — комбинация аллелей на одной хромосоме диплоидного организма.

Ген (от греч. *genos* — происхождение) — это физическая (определенный участок ДНК) и функциональная (кодирует белок или РНК) единица наследственности. Важнейшее свойство генов — сочетание их высокой устойчивости в ряду поколений со способностью к наследуемым изменениям (мутациям), служащим основой изменчивости организмов, дающей материал для естественного отбора.

Генетика (от греч. *genos* — происхождение) — наука, изучающая механизмы и закономерности наследственности и изменчивости организмов. Основы генетики заложены Г. Менделем (1822–1884), открывшим законы наследственности.

Генетическая информация — программа свойств организма, получаемая от предков и заложенная в наследственных структурах в виде генетического кода. Генетическая информация определяет морфологическое строение, рост, развитие, обмен веществ, психический склад, предрасположенность к заболеваниям и генетические пороки организма.

Генетические карты — схема относительного расположения генов в хромосомах, позволяющая предсказывать характер наследования изучаемых признаков организмов. Один конец хромосомы принимается за нулевой и от него отсчитывается расстояние в специальных единицах.

Генетический код — свойственная живым организмам единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов. Каждый нуклеотид обозначается заглавной буквой, с которой начинается название азотистого основания, входящего в его состав: А — аденин, G — гуанин, С — цитозин, Т — тимин (в ДНК) или U — урацил (в мРНК). Реализация генетического кода в клетке происходит в два этапа: транскрипция (синтез мРНК) и трансляция (синтез белка).

Генетический маркер (генетическая метка) - ген или участок хромосомы, используемый для генетического картирования и индивидуальной идентификации организмов или клеток.

Генетическое картирование — составление схем, в которых гены расположены в линейном порядке с указанием относительных расстояний между ними.

Генная инженерия — практика целенаправленного изменения генетических программ клеток с целью придания исходным формам организмов новых свойств или создания принципиально новых форм организмов. Основным методом генной инженерии состоит в извлечении из клеток организма гена или группы генов, соединении их с определенными молекулами нуклеиновых кислот и внедрении полученных гибридных молекул в клетки другого организма.

Генная терапия *ex vivo* — введение гена в изолированные клетки больного с последующей их пересадкой назад в больной организм с целью излечения.

Генная терапия *in vivo* — введение гена непосредственно в ткань или орган больного организма с целью устранения патологии.

Генетически модифицированные организмы (ГМО, *genetically modified organisms, GMO*) – организмы, создаваемые методами генной инженерии с помощью введения в геном растения, животного или микроорганизма фрагмента ДНК из любого другого организма с целью придания ему определенных свойств.

Генетически модифицированные продукты (ГМП) - продукты, получаемые из генетически модифицированных растений и других организмов. Наиболее распространенными ГМП являются соя, кукуруза, рис, картофель, помидоры, рапс, сахарная свекла, горох, подсолнечник, хлопок, табак.

Геном — ДНК, содержащаяся в гаплоидном наборе хромосом клетки определенного вида организма. В расширенном смысле под геномом понимается вся наследственная система клетки.

Геномная дактилоскопия — идентификация личности на основе молекулярного анализа гипервариабельных участков генома.

Генотип (от греч. *genos* — происхождение + *typos* — отпечаток) — совокупность всех наследственных свойств особи. Генотип — наследственная основа организма.

Генофонд (от греч. *genos* — происхождение + лат. *fundus* — основание) — совокупность генов, которые имеются у особей популяции (группы популяций или вида), занимающих определенную административную или национальную территорию.

Гены «домашнего хозяйства» — набор основных структурных генов, обеспечивающих жизнедеятельность клетки.

Гетерозиготность — наличие разных аллелей на отцовской и на материнской хромосомах.

Гибридизация — скрещивание разнородных организмов, получение гибридов

Гомозиготность — наличие идентичных аллелей на обеих хромосомах.

Гуанин — пуриновое основание, комплементарное цитозину, входящее в состав ДНК и РНК.

Дактилоскопия (от греч. *daktylos* — палец + *skopeo* — смотрю) — определение личности по отпечаткам пальцев. Генная дактилоскопия — определение личности на основании анализа структуры ДНК.

Дезоксирибоза — пятиуглеродный моносахарид, входящий в состав ДНК.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — высокополимерное природное соединение, содержащееся в ядрах клеток всех живых организмов, носитель генетической информации. Отдельные участки ДНК соответствуют определенным генам. ДНК точно воспроизводится при делении клеток, что обеспечивает в ряду поколений клеток и организмов передачу наследственных признаков и специфических форм обмена веществ.

Дивергенция (от лат. *divergo* — отклоняюсь, отхожу) — процесс расхождения признаков организмов в ходе эволюции. Применительно к генам — изменение структуры двух генов, произошедших в результате дупликации (удвоения).

Доминантный признак (от лат. *dominans* — господствующий) — преобладающий признак, проявляющийся в потомстве у гетерозиготных особей.

Диплоид — организм, клетки которого содержат два гомологичных набора хромосом (например, млекопитающие – это диплоиды).

Зигота (от греч. *zygote* — спаренная) — клетка, образующаяся при слиянии двух гамет (половых клеток) — женской (яйцеклетки) и мужской (сперматозоида). Содержит диплоидный (двойной) набор хромосом.

Евгеника — раннее направление в генетике, занимавшееся наследственным здоровьем человека и путями его сохранения и улучшения.

Интрон — некодирующая область, расположенная внутри гена. Интрон вырезается в процессе сплайсинга при образовании мРНК из первичного РНК-транскрипта.

Канцероген — вещество, способствующее возникновению злокачественных опухолей.

Картирование — локализация элементов генома на генетической карте.

Клонирование — система генно-инженерных методов для получения и копирования отдельных фрагментов из молекулы ДНК. Применительно к организмам — получение генетически идентичных копий.

Кодон — дискретная единица генетического кода, состоящая из трех последовательно расположенных нуклеотидов в молекуле ДНК или РНК. Из 64 кодонов 61 кодирует определенные аминокислоты, а 3 стоп-кодона определяют окончание синтеза полипептидной цепи. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном.

Комплементарные нуклеотидные последовательности — полинуклеотидные последовательности, которые взаимодействуют между собой в соответствии с правилами спаривания оснований: аденин (А) образует пару с тимином (Т) (или урацилом (U) в РНК), гуанин (G) — с цитозином (С).

Кроссинговер — обмен равными участками гомологичных конъюгирующих хромосом, происходящий в профазе первого мейоза и приводящий к перераспределению в них генов. Кроссинговер — один из механизмов наследственной изменчивости.

Локус — участок хромосомы, в котором содержится определенная нуклеотидная последовательность.

Маркер — см. генетический маркер

Мейоз (от греч. meiosis — уменьшение) - редукционное деление клетки — деление ядра клетки с уменьшением числа хромосом в два раза.

Микросателлиты — участки (локусы) в «эгоистичном» сегменте ДНК, состоящие из повторяющихся фрагментов длиной от 1 до 8 пар оснований.

Митоз — деление клеточного ядра, приводящее к образованию двух идентичных дочерних клеток; основной способ деления клетки.

Мутантный ген — ген, в котором произошли перестройки или нарушения порядка расположения нуклеотидов.

Мутация (от лат. mutatio — изменение) — наследственное изменение генома. Мутация — основа наследственной изменчивости в живой природе. По характеру возникновения различают естественные и искусственные мутации. По генетическому проявлению различают доминантные и рецессивные мутации. Мутации бывают: генные, хромосомные, генеративные (в половых клетках), внеядерные (цитоплазматические) и т. д. Термин «мутация» предложил голландский ученый Г. де Фриз.

Нуклеотид — химическое соединение, состоящие из остатков азотистого основания, углевода и фосфора, входит в состав нуклеиновых кислот (буква в генетическом алфавите).

Онкоген — ген, мутации в котором способствуют возникновению злокачественной опухоли.

Органелла — внутриклеточная структура (клеточный «орган»), обеспечивающая выполнение специфических функций. У человека известно более 10 органелл.

Половые клетки — яйцеклетка и сперматозоид.

Половые хромосомы — хромосомы, по которым мужской пол отличается от женского. Две хромосомы X определяют женский пол, половые хромосомы мужского организма разные: X и Y. Поскольку все сперматозоиды образуются путем мейотического деления клеток, половина их несет X-хромосомы, а половина — Y-хромосомы. Вероятность получения мужского и женского пола одинакова (50%).

Полипептид — линейный полимер, состоящий из аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями (белковая молекула).

Протеом - Совокупность всех белков (протеинов) организма.

Протеомика — наука о совокупном наборе белков клетки.

Псевдоген — дефектная копия нормального гена.

Рекомбинантная ДНК — молекула ДНК, полученная в результате объединения с помощью методов генной инженерии чужеродных фрагментов ДНК в составе вектора.

Репарация — процесс, обеспечивающий исправление повреждений в ДНК.

Репликация — процесс самовоспроизведения молекул нуклеиновых кислот, обеспечивающий передачу по наследству точных копий генетической информации.

Репликон — автономная единица репликации.

Рестриктаза — бактериальный фермент, расщепляющий ДНК в строго определенных по последовательности нуклеотидов участках.

Ретровирусы — группа РНК-содержащих вирусов, способных кодировать обратную транскриптазу.

Рецессивный признак (от лат. recessus — отступление) — признак, который передается по наследству, но подавляется, не проявляясь у гетерозиготных потомков, полученных при скрещивании.

Рибоза — пятиуглеродный моносахарид, входящий в состав РНК.

Рибонуклеиновые кислоты — тип нуклеиновых кислот; высокомолекулярные органические соединения, состоящие из четырех нуклеотидов (аденин, гуанин, цитозин, урацил) и сахара рибозы. В клетках всех живых организмов РНК участвуют в реализации генетической информации. У многих РНК-содержащих вирусов РНК — вещество наследственности. Некоторые РНК (рибозимы) обладают активностью ферментов. Различают три основных вида РНК:

- **мРНК** — матричные или информационные РНК;
- **тРНК** — транспортные РНК;
- **рРНК** — рибосомные РНК.

Рибосома — органелла клетки, состоящая из белка и рибосомной РНК, осуществляющая синтез белка в клетке.

Секвенирование — определение нуклеотидной последовательности молекулы нуклеиновой кислоты.

Симбиоз — сосуществование разных организмов, при котором каждый из них выполняет свои функции. Часто такое сосуществование взаимовыгодно.

Снипс (сокращение от англ. single nucleotide polymorphisms – одиночные нуклеотидные полиморфизмы) - вариации нуклеотидов.

Соматическая клетка — любая неполовая клетка многоклеточного организма.

Сперматозоид — мужская половая клетка человека и других животных. Сперматозоид содержит гаплоидный (единичный) набор хромосом. Сперматозоид большинства организмов имеет головку, шейку и хвостик (жгутик), с помощью которого он передвигается.

Сплайсинг — процесс превращения первичной молекулы РНК, образующейся при транскрипции гена, в зрелую молекулу РНК, выполняющую свою функцию за счет удаления из нее последовательностей, транскрибированных интронов.

Стартовый кодон — триплет AUG в мРНК, кодирующий аминокислоту метионин, с которого начинается образование полипептидной (белковой) цепи в процессе трансляции мРНК.

Стволовые клетки — митотически активные (способные к делению) соматические клетки, в результате деления которых происходит замещение погибших клеток в многоклеточном организме. Пример: стволовые клетки костного мозга, дифференцирующиеся в разные типы клеток циркулирующей крови.

Структурный ген — ген, кодирующий синтез полипептидной цепи (белка).

Сцепление генов — связь между генами, которые расположены в одной хромосоме. Сцепление генов приводит к совместной передаче потомству групп генов (групп сцепления) в тех же комбинациях аллелей, в каких они были у родительских форм.

Сцепленное наследование — совместное наследование генов, локализованных в одной хромосоме.

Теломера — (от греч. telos — конец, цель) комплекс, образуемый концевым участком хромосомы с различными специфическими белками.

Теломераза — фермент, добавляющий при копировании повторяющиеся последовательности (**TTAGGG** у позвоночных) к концу цепи ДНК

Тимин — пиримидиновое основание, входящее в состав ДНК.

Трансгенез — искусственный перенос чужеродных генов в целые организмы.

Тотипотентность (англ. *totipotency*, от лат. *totus* — весь, целый, совокупный, *potentia* — сила, мощь, возможность) — способность клетки путем деления дать начало любому клеточному типу организма.

Транскрипция — биосинтез РНК на матрице ДНК, осуществляющийся в клетках организма ферментами, называемыми РНК-полимеразами. Транскрипция — первый этап реализации генетического кода, в ходе которого последовательность нуклеотидов ДНК переписывается в нуклеотидную последовательность РНК.

Трансляция — биосинтез полипептидных цепей белков, идущий в клетках путем считывания генетической информации, записанной в виде последовательности нуклеотидов в молекулах матричных РНК. Трансляция — второй этап реализации генетического кода.

Транспозон — подвижный генетический элемент.

Урацил — пиримидиновое основание, входящее в состав РНК (соответствует тимину в ДНК).

Факультативные элементы — элементы генома, присутствие которых у отдельных индивидуумов не является строго обязательным.

Хромосома — структура, расположенная в клеточном ядре, состоящая из ДНК, гистонов и негистоновых белков и способная к самовоспроизведению с сохранением структурно-функциональной индивидуальности.

Центромера — внутренний участок хромосомы, в котором происходит присоединение нити веретена, обеспечивающее при делении клетки движение хромосом к центру деления при митозе.

Цитогенетика — раздел генетики, исследующий явления наследственности и изменчивости организмов в связи с их клеточными структурами и прежде всего хромосомами.

Цитозин — одно из четырех азотистых оснований, входящих в состав ДНК и РНК.

Экзоны — фрагменты гена, кодирующие белок.

Экспрессия — работа, функционирование гена.

Элементы генома — дискретные участки ДНК, отличающиеся по функциональным признакам или по последовательности нуклеотидов.

Этногеномика — наука, изучающая генофонд населения на основе анализа геномного разнообразия.

Эукариоты — организмы, в клетках которых имеется ядро, где содержатся хромосомы (животные, растения, грибы, некоторые водоросли).

Фенотип (от греч. *phaino* — являю + *typos* — отпечаток) — совокупность всех внутренних и внешних признаков и свойств особи, сформировавшихся на базе генотипа в процессе ее индивидуального развития (онтогенеза). Фенотип — вариант нормальной реакции организма на действие внешних условий. При относительно одинаковых генотипах в определенных пределах возможны многие варианты фенотипов.

Ядро — органелла клетки, в которой в форме хромосом содержится геном.

Яйцеклетка — женская половая клетка, которая образуется в яичнике и имеет гаплоидный (единичный) набор хромосом.