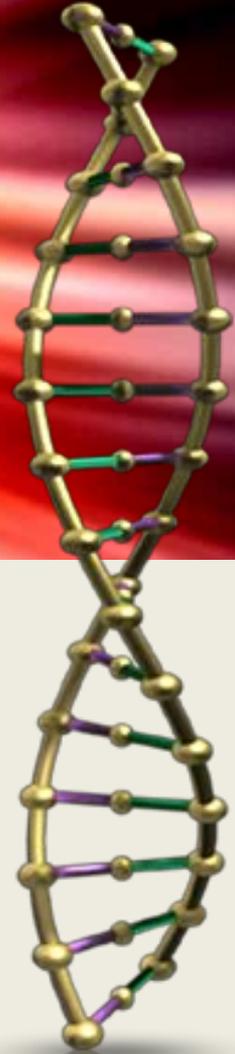
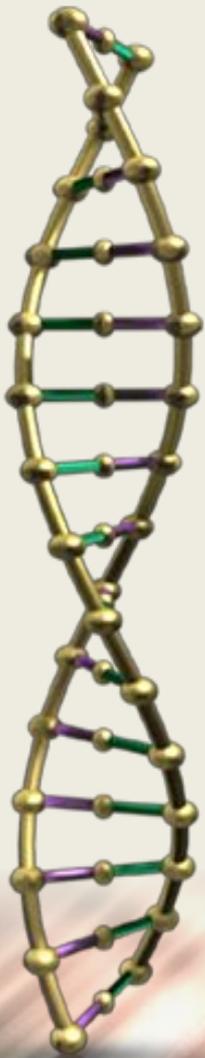


Геном человека

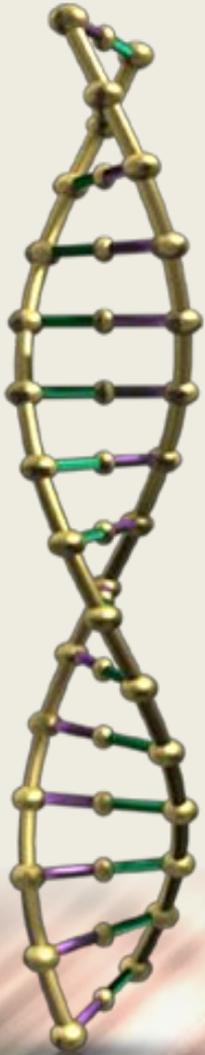


Немного истории



- 25 апреля теперь уже далекого 1953 г. журнал *Nature* опубликовал небольшое письмо молодых и никому неизвестных Ф.Крика и Дж.Уотсона редактору журнала, которое начиналось словами: «Мы хотели бы предложить свои соображения по поводу структуры соли ДНК. Эта структура имеет новые свойства, которые представляют большой биологический интерес».
- Статья содержала около 900 слов, но – и это не преувеличение – каждое из них было на вес золота.
- «Ершистая молодежь» посмела выступить против нобелевского лауреата Лайнуса Полинга, автора знаменитой альфа-спирали белков. Полинг буквально накануне опубликовал статью, согласно которой ДНК представляла собой трехцепочечную спиральную структуру, наподобие девичьей косы.
- Тогда никто не знал, что у Полинга был просто недостаточно очищенный материал. Но и Полинг оказался отчасти прав – сейчас трехцепочечность некоторых участков наших генов хорошо известна.
- Это свойство ДНК даже пытались одно время использовать в борьбе с раком, выключая с помощью олигонуклеотидов те или иные раковые гены (онкогены).

Немного истории



- Научное сообщество, однако, не сразу признало открытие Ф.Крика и Дж.Уотсона.
- Достаточно сказать, что сначала Нобелевскую премию за работы в области ДНК «судьи» из Стокгольма присудили в 1959 г. известным американским биохимикам Северо Очоа и Артуру Корнбергу.
- Очоа был первым (1955), кто сумел синтезировать рибонуклеиновую кислоту (РНК).
- Корнберг же получил премию за синтез ДНК в пробирке (1956).
- В 1962 г. настал черед Крика и Уотсона.



Ф. Уилкинс

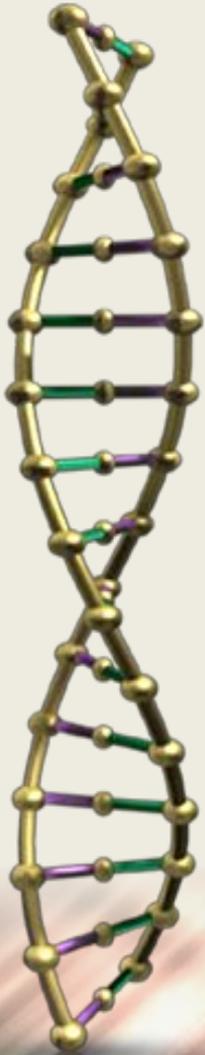


Дж. Уотсон



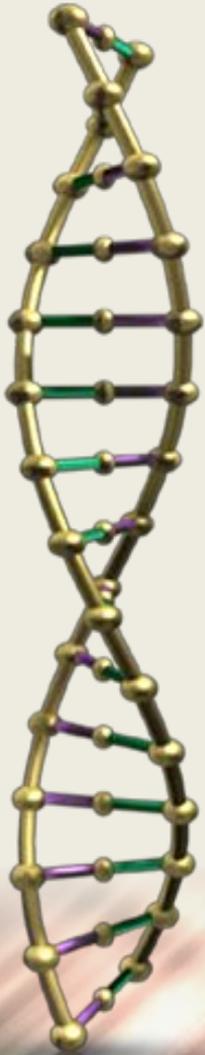
Ф. Крик

Немного истории



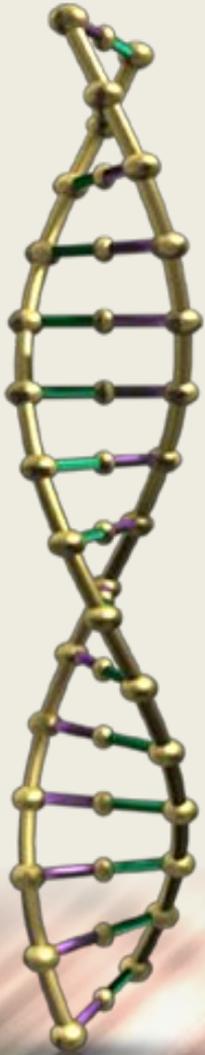
- После открытия Уотсона и Крика важнейшей проблемой стало выявление соответствия между первичными структурами ДНК и белков.
- Поскольку в составе белков обнаруживается 20 аминокислот, а нуклеиновых оснований всего 4, то для записи информации о последовательности аминокислот в полинуклеотидах необходимо не менее трех оснований.
- На основании таких общих рассуждений варианты «трехбуквенных» генетических кодов предложили физик Г.Гамов и биолог А.Нейфах. Однако их гипотезы были чисто умозрительными и не вызвали большого отклика среди ученых.
- Трехбуквенный генетический код к 1964 г. расшифровал Ф.Крик. Вряд ли он тогда предполагал, что в обозримом будущем станет возможной расшифровка генома человека. Эта задача долгое время казалась неразрешимой.

И вот геном прочитан



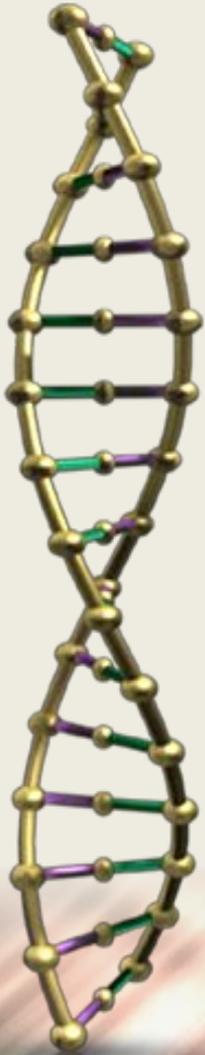
- Завершение работ по расшифровке генома человека консорциумом ученых планировалось к 2003 г. – 50-летию открытия структуры ДНК. Однако конкуренция сказала свое слово и в этой области.
- Крейг Вентер основал частную компанию «Селера», которая продает генные последовательности за большие деньги. Включившись в гонку по расшифровке генома, она за один год сделала то, на что у международного консорциума ученых из разных стран ушло десять лет. Это стало возможным благодаря новому методу чтения генетических последовательностей и использованию автоматизации процесса чтения.

И вот геном прочитан



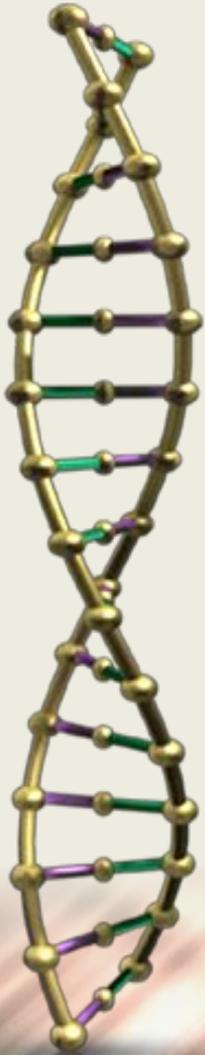
- И так, геном прочитан. Казалось бы, надо радоваться, но ученые пришли в недоумение: уж очень мало генов оказалось у человека – примерно в три раза меньше, чем ожидалось. Раньше думали, что генов у нас около 100 тыс., а на самом деле их оказалось около 35 тыс. Но даже не это самое главное.
- Недоумение ученых понятно: у дрозофилы 13 601 ген, у круглого почвенного червя – 19 тыс., у горчицы – 25 тыс. генов. Столь малое количество генов у человека не позволяет выделить его из животного царства и считать «венцом» творения.

И вот геном прочитан



- Основную часть ДНК наших хромосом занимают пустынные участки и так называемые тандемные повторы. В пустынных участках просто-напросто не закодировано никаких генов, а повторы бессмысленны и следуют друг за другом наподобие велосипедов-тандемов, откуда и получили название. ДНК повторов называют также паразитической. Такое презрительное название она получила за то, что ничего не делает в геноме, однако сохраняется и увеличивает массу хромосом.
- Зато там, где располагаются гены, активность ДНК и ферментов, синтезирующих ее копии в виде молекул информационной РНК, повышается в 200–800 раз! Это – «горячие точки» генома.

И вот геном прочитан



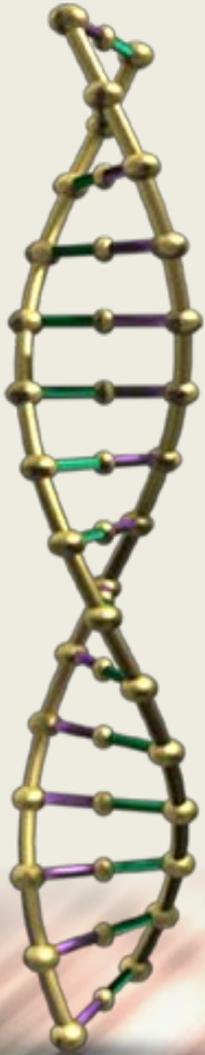
- В геноме человека ученые насчитали 223 гена, которые сходны с генами кишечной палочки. Кишечная палочка возникла примерно 3 млрд. лет назад.
- Зачем нам такие «древние» гены? Видимо, современные организмы унаследовали от предков какие-то фундаментальные структурные свойства клеток и биохимические реакции, для которых необходимы соответствующие белки.
- Нет поэтому ничего удивительного и в том, что половина белков млекопитающих имеют сходство аминокислотных последовательностей с белками мухи дрозофилы. В конце концов мы дышим одним и тем же воздухом и потребляем животные и растительные белки, состоящие из одних и тех же аминокислот.
- Удивительно, что с мышью мы имеем 90% общих генов, а с шимпанзе – вообще 99%!

И вот геном прочитан



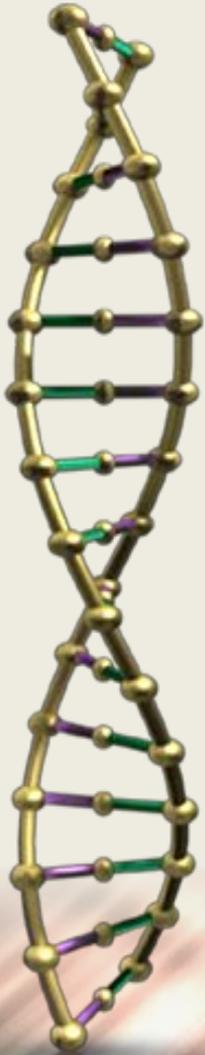
- В нашем геноме много последовательностей, доставшихся нам в «наследство» от ретровирусов. Эти вирусы, к которым относятся вирусы рака и СПИДа, вместо ДНК в качестве наследственного материала содержат РНК. Особенностью ретровирусов является, как уже говорилось, наличие обратной транскриптазы. После синтеза ДНК по РНК вируса вирусный геном встраивается в ДНК хромосом клетки.
- Таких ретровирусных последовательностей у нас много. Время от времени они «вырываются» на волю, в результате чего возникает рак (но рак в полном соответствии с законом Менделя проявляется лишь у рецессивных гомозигот, т.е. не более чем в 25% случаев). Совсем недавно было сделано открытие, которое позволяет понять не только механизм встраивания вирусов, но и назначение некодирующих последовательностей ДНК. Оказалось, что для встраивания вируса необходима специфическая последовательность из 14 букв генетического кода. Таким образом, можно надеяться, что вскоре ученые научатся не только блокировать агрессивные ретровирусы, но и целенаправленно «внедрять» нужные гены, и генотерапия из мечты превратится в реальность.

И вот геном прочитан



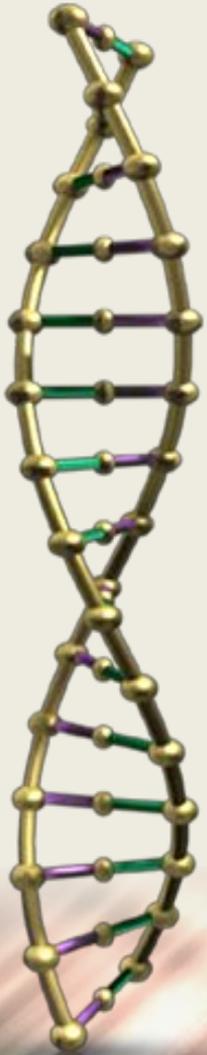
- К.Вентер говорил, что понимание генома потребует сотни лет. Ведь мы до сих пор не знаем функций и роли более чем 25 тыс. генов. И даже не знаем, как подступиться к решению этой задачи, поскольку большинство генов просто «молчит» в геноме, никак себя не проявляя.
- Следует учитывать, что в геноме накопилось множество псевдогенов и генов-«перевертышей», которые также неактивны. Похоже, что некодирующие последовательности являются как бы изолятором активных генов. В то же время, хотя генов у нас и не слишком много, они обеспечивают синтез до 1 млн (!) самых разных белков. Как же это достигается при таком ограниченном наборе генов.

И вот геном прочитан



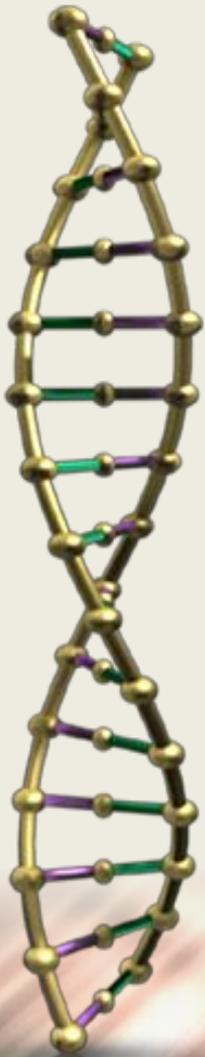
- Как оказалось, в нашем геноме существует специальный механизм – альтернативный сплайсинг. Заключается он в следующем. На матрице одной и той же ДНК происходит синтез разных альтернативных и-РНК. Сплайсинг и означает «расщепление», когда образуются разные молекулы РНК, которые как бы «расщепляют» ген на разные варианты. Это приводит к невообразимому разнообразию белков при ограниченном наборе генов.
- Функционирование генома человека, как и всех млекопитающих, регулируется различными транскрипционными факторами – специальными белками. Эти белки связываются с регуляторной частью гена (промотером) и таким образом регулируют его активность. Одни и те же факторы могут по-разному проявлять себя в разных тканях. У человека есть свои собственные, присущие только ему, транскрипционные факторы. Выявить эти чисто человеческие особенности генома еще только

СНП



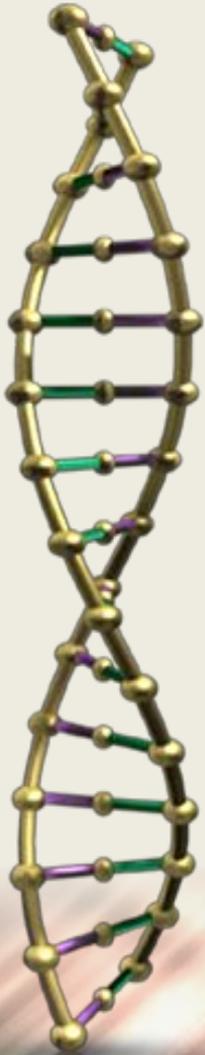
- Существует и еще один механизм генетического разнообразия, который выявился только в процессе прочтения генома. Это *сингулярный нуклеотидный полиморфизм*, или, так называемые факторы СНП.
- Полиморфизмом в генетике называют ситуацию, когда гены одного и того же признака существуют в разных вариантах. Примером полиморфизма, или, другими словами, множественных аллелей, служат группы крови, когда в одном хромосомном локусе (участке) могут находиться варианты генов А, В или О.
- Сингулярность по-латыни означает одиночество, что-то единственное. СНП – это изменение «буквы» генетического кода без «последствий для здоровья». Считается, что у человека СНП встречается с частотой 0,1%, т.е. каждый человек отличается от других одним нуклеотидом на каждую тысячу нуклеотидов. У шимпанзе, представляющей собой более древний вид, и к тому же гораздо более гетерогенный, число СНП при сравнении двух разных особей достигает 0,4%

СНП



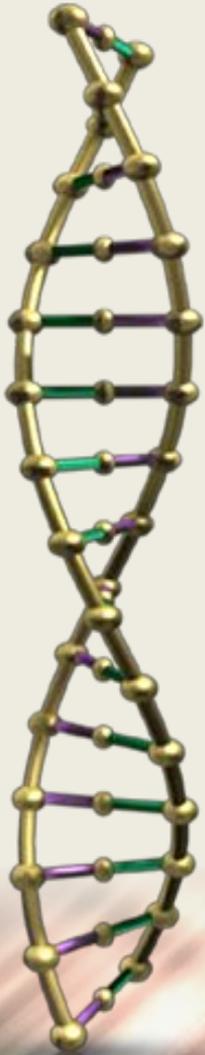
- Но и практическое значение СНП велико. Возможно, не все знают, что сегодня самые распространенные лекарства эффективны не более чем для четверти населения. Минимальные генетические отличия, обусловленные СНП, определяют эффективность лекарств и их переносимость в каждом конкретном случае. Так, у больных диабетом выявили 16 специфических СНП. Всего при анализе 22-й хромосомы определили местоположение 2730 СНП. В одном из генов, кодирующих синтез рецептора адреналина, выявлено 13 СНП, которые могут комбинироваться друг с другом, давая 8192 различных варианта (гаплотипа).
- Насколько скоро и полно начнет использоваться полученная информация, пока не совсем ясно. Пока же приведем еще один конкретный пример.
- Среди астматиков довольно популярно лекарство албутерол, который взаимодействует с указанным рецептором адреналина и подавляет приступ удушья. Однако из-за разнообразия гаплотипов людей лекарство действует не на всех, а некоторым больным оно вообще противопоказано. Это обусловлено СНП: люди с последовательностью букв в одном из генов ТЦТЦЦ (Т – тимин, Ц – цитозин) не реагируют на албутерол, если же концевой цитозин заменен на гуанин (ТЦТЦГ), то реакция есть, но частичная. Для людей же с тимином вместо концевого цитозина в этом участке – ТЦТЦТ – лекарство токсично!

Протеомика



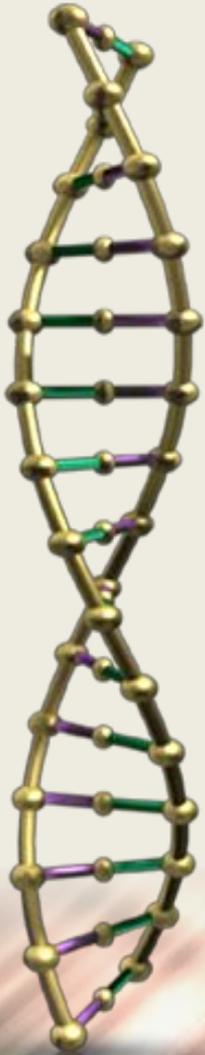
- Эта совершенно новая отрасль биологии, изучающая структуру и функции белков и взаимосвязи между ними, названа по аналогии с геномикой, занимавшейся геномом человека. Само рождение протеомики уже объясняет, зачем нужна была программа «Геном человека». Поясним на примере перспективы нового направления.
- В далеком 1962 г. вместе с Уотсоном и Криком в Стокгольм были приглашены из Кембриджа Джон Кэндрию и Макс Перутц. Они были удостоены Нобелевской премии по химии за впервые осуществленную расшифровку трехмерной структуры белков миоглобина и гемоглобина, ответственных за перенос кислорода в мышцах и эритроцитах соответственно.

Протеомика



- Протеомика позволяет ускорить и удешевить эти работы. К.Вентер отметил, что он 10 лет потратил на выделение и секвенирование гена адреналинового рецептора человека, теперь же его лаборатория тратит на это 15 с. Еще в середине 90-х гг. нахождение «адреса» гена в хромосомах занимало 5 лет, в конце 90-х – полгода, а в 2001 г. – одну неделю! Кстати, ускорению определения положения гена помогает информация о СНП, которых сегодня насчитываются уже миллионы.
- Анализ генома позволил выделить ген ACE-2, который кодирует более распространенный и эффективный вариант фермента. Затем была определена виртуальная структура белкового продукта, после чего подобраны химические вещества, активно связывающиеся с белком ACE-2. Так был найден новый препарат против артериального давления, причем за вдвое меньшее время и всего лишь за 200 вместо 500 млн долларов!

Протеомика



- Признаемся, что это был пример «догеномного» периода. Теперь же, после прочтения генома, на первый план выходит протеомика, цель которой – быстрее разобраться с тем миллионом белков, которые потенциально могут существовать в наших клетках. Протеомика позволит более тщательно диагностировать генетические отклонения и блокировать неблагоприятное действие мутантных белков на клетку.
- А со временем можно будет планировать и «исправление» генов.