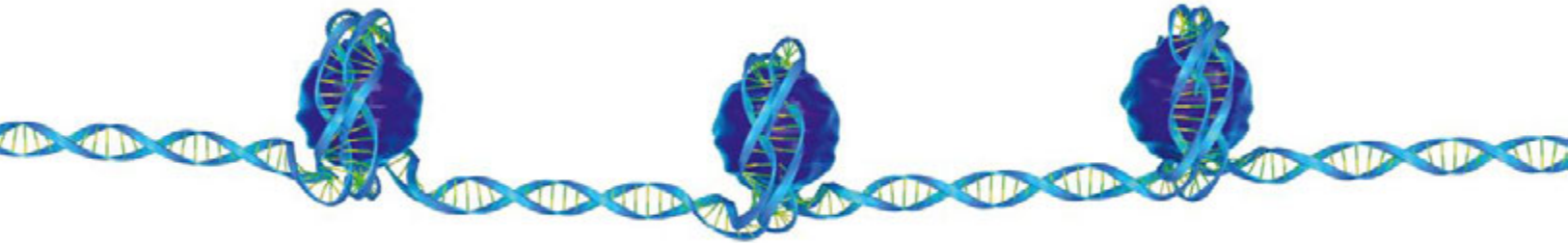


# Эпигенетика: читая поверх строк ДНК



Казалось, что после расшифровки генома на большинство вопросов, касающихся здоровья человека и лечения заболеваний, вскоре будут найдены исчерпывающие ответы. Но оказалось, что гены проявляют себя по-разному, в зависимости от воздействия факторов окружающей среды. На научную сцену стремительно ворвалась эпигенетика и стала играть ведущую роль в современных представлениях о природе заболеваний и подходах к их лечению

## ЧТО ТАКОЕ ЭПИГЕНЕТИКА?

Эпигенетика — это революционное направление в биологии и здравоохранении. В 2008 г. Национальный институт здоровья США объявил, что в течение следующих 5 лет на изучение этого направления будет потрачено 190 млн долларов. По мнению некоторых исследователей, эпигенетика может играть большую роль в лечении заболеваний человека, чем генетика, т.к. изучаются механизмы временного и пространственного контроля активности генов, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК. Это объясняет, почему в дифференцированных клетках многоклеточного организма экспрессируются только гены, необходимые для их специфической деятельности. Одинаковый генетический код считывается по-разному, в зависимости от клеточного контекста и молекул, меняющих порядок «включения» и «выключения» генов. Эпигенетические факторы влияют на активность экспрессии определенных генов на нескольких уровнях, что приводит к изменению фенотипа клетки или организма. Окружение взаимодействует с нами на генетическом уровне и изменяет нас, иногда необратимо. Последствия этого для здоровья человека могут быть самыми разнообразными.

## ТРЕХМЕРНЫЙ МИР ДНК

Ошибочно думать о геноме исключительно в линейном измерении, представляя его только цепочкой оснований, которая может быть прочитана последовательно и без затей. В основе изменений генной активности лежит паттерн укладки ДНК в хроматин. Складываясь определенным образом под разными углами, каждый раз получаются новые эпигенетические модификации. Кроме того, ДНК покрыта специфическими белками, которые также могут присоединять группы химических соединений и таким образом воздействовать на активность генов. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. Принято считать, что метилирование ДНК репрессирует гены, а ацетилирование гистонов активирует их. При этом ни одна из таких молекулярных корректировок не приводит к изменениям базового генетического кода. В отличие от мутаций эпигенетические изменения обратимы и большинство из них исчезает через несколько поколений, поэтому они могут носить характер лишь временных адаптаций. Однако это может вызвать изменения в экспрессии генов, которые влекут за собой изменения функций клеток.

## ГИСТОНОВЫЙ КОД

Белковые структуры, расположенные вокруг ДНК, образуют в наследственном материале гистоновый код, который позволяет каждой клетке выбирать одну из множества различных программ генной регуляции, а также создавать новые программы и сохранять их на ближайшее будущее. Гистоновый код — разнообразный набор модификаций (ацетилирование, фосфорилирование, метилирование) «хвостов» гистонов, расположенных на поверхности нуклеосом, в результате чего происходят изменения экспрессии генов. Модификации гистонов влияют преимущественно на характер упаковки хроматиновой фибриллы, разрыхляя или, наоборот, уплотняя ее, что в свою очередь соответственно облегчает или затрудняет доступ к ДНК многочисленных регуляторных факторов и в значительной мере определяет функциональное состояние гена. Гистоновый код служит одним из основных эпигенетических механизмов, контролирующих включение или выключение всех генов и передачу программы этого контроля по наследству от клетки к клетке. Таким образом, эпигенетический код может оказывать удивительно детальное, тонко дифференцированное и многоаспектное влияние на назначение и свойства клетки.

## ЭПИГЕНЕТКА И БОЛЕЗНИ

Эпигенетические явления оказывают значительное влияние на здоровье человека, поэтому эпигенетика имеет непосредственное отношение к самым разнообразным заболеваниям — от шизофрении до ревматоидного артрита, от рака до хронических болевых синдромов. Обнаружено, что изменения в ацетилировании гистонов и метилировании ДНК приводят к развитию рака предстательной железы путем изменения активности различных генов. При этом на активность генов при данном виде рака могут влиять питание и образ жизни. Некоторые вещества имеют свойства эпигенетических канцерогенов: они приводят к повышению частоты возникновения опухолей, не проявляя при этом мутагенного эффекта: например, диэтилstilбестрола арсенит, гексахлорбензол, соединения никеля. Если эпигенетические модификации происходят на важном этапе развития, то они могут оказывать влияние на организм в течение всей жизни. Многие тератогены и, в частности, диэтилstilбестрол, оказывают специфическое воздействие на плод на эпигенетическом уровне.

## ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

В Исландии были проведены любопытные статистические исследования по поводу того, как рацион может оказывать эпигенетическое влияние на заболевания. У пациентов с цистатин-С амилоидной ангиопатией, вызывающей преждевременную смерть в результате инсульта, была обнаружена генетическая мутация. Удивительно, что до 1820 г. люди с такой мутацией жили в среднем до 60 лет. Между 1820 и 1900 гг. продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием резко снизилась примерно до 30 лет и с тех пор остается на таком уровне. Предполагается, что причиной этого стала замена рациона, традиционного для населения Исландии, на режим питания, принятый в континентальной Европе. Привычная для исландцев диета состояла в основном из сушеной рыбы и ферментированного масла, которое богато масляной кислотой. Это соединение является слабым ингибитором гистондеацетилазы, способным, в конечном счете, изменять структуру сосудистой стенки. Пока нет формальных доказательств, что именно сокращение приема с пищей этого вещества стало причиной ранней смертности, однако, гипотеза выглядит правдоподобно. Ингибиторы гистондеацетилазы также могут играть важную роль в профилактике рака и других заболеваний. Маслянокислый натрий в сыре, сульфорофан в спаржевой капусте (брокколи) и диаллилловый дисульфат в чес-

**Эпигенетическая терапия направлена на лечение наследственных нейродегенеративных заболеваний, в частности, ряда заболеваний посредством воздействия на эпигенетические процессы и коррекцию нарушений**



ноке — все это слабые ингибиторы гистондеацетилазы. Предполагают, что они влияют на экспрессию генов и способствуют пролиферации клеток в пищеварительном тракте, что теоретически может снижать риск развития дисплазии в толстой кишке.

## ЭПИГЕНОМ И СТАРЕНИЕ

Эпигенетические процессы играют важную роль на поздних этапах жизни, в частности, при старении происходят широкомасштабные изменения профилей метилирования. Уже доказана прямая связь активности ацетилирования/деацетилирования гистонов с продолжительностью жизни. Кроме того, предполагается, что эти процессы находятся под генетическим контролем. Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК, выделенной из эмбрионов или новорожденных животных, и это количество с возрастом постепенно уменьшается. Предполагается, что деметилирование с возрастом приводит к хромосомным перестройкам за счет активации мобильных генетических элементов, которые обычно подавляются с помощью метилирования ДНК. Систематическое возрастное снижение уровня метилирования может быть причиной возникновения многих комплексных заболеваний, которые нельзя объяснить с помощью классических генетических воззрений.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Эпигенетическая терапия направлена на лечение наследственных нейродегенеративных заболеваний, в частности, ряда заболеваний посредством воздействия на эпигенетические процессы и коррекцию нарушений. Уже разработаны ЛС, инициирующие эпигенетические процессы, которые успешно применяют для лечения некоторых разновидностей рака. Прежде всего это ингибиторы гистондеацетилазы и метилтрансфе-

раз ДНК. Ингибитор гистондеацетилазы класса сиртуинов проходит клинические испытания для лечения болезни Хантингтона, тяжелого наследственного нейродегенеративного расстройства, при котором происходят изменения личности, в том числе когнитивных способностей и нарушение двигательных функций. Огромное внимание сосредоточено на разработке ЛС, способных подавлять узкоспециализированные эпигенетические ферменты. Однако появление новых препаратов, способных вмешиваться в эпигенетические процессы, может повлиять на перепрограммирование, которое происходит при образовании половых клеток. Теоретически это может привести к определенным последствиям не только для пациента, подвергающегося лечению, но также для его детей и внуков.

**Эпигенетические препараты могут кардинально изменить подходы к лечению многих заболеваний. Однако процесс создания новых ЛС существенно усложняется необходимостью проведения трансгенерационных исследований, что к тому же многократно увеличивает расходы. На первый взгляд дополнительные тестирования новых препаратов направлены на повышение безопасности ЛС и поэтому подобные меры представляются вполне оправданными. Но как быть с пациентами, которых новые лекарства уже сегодня могли бы спасти от смерти? Решить эту проблему можно только при участии всех заинтересованных сторон — фармацевтических компаний, регулирующих органов и самих пациентов**

Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук