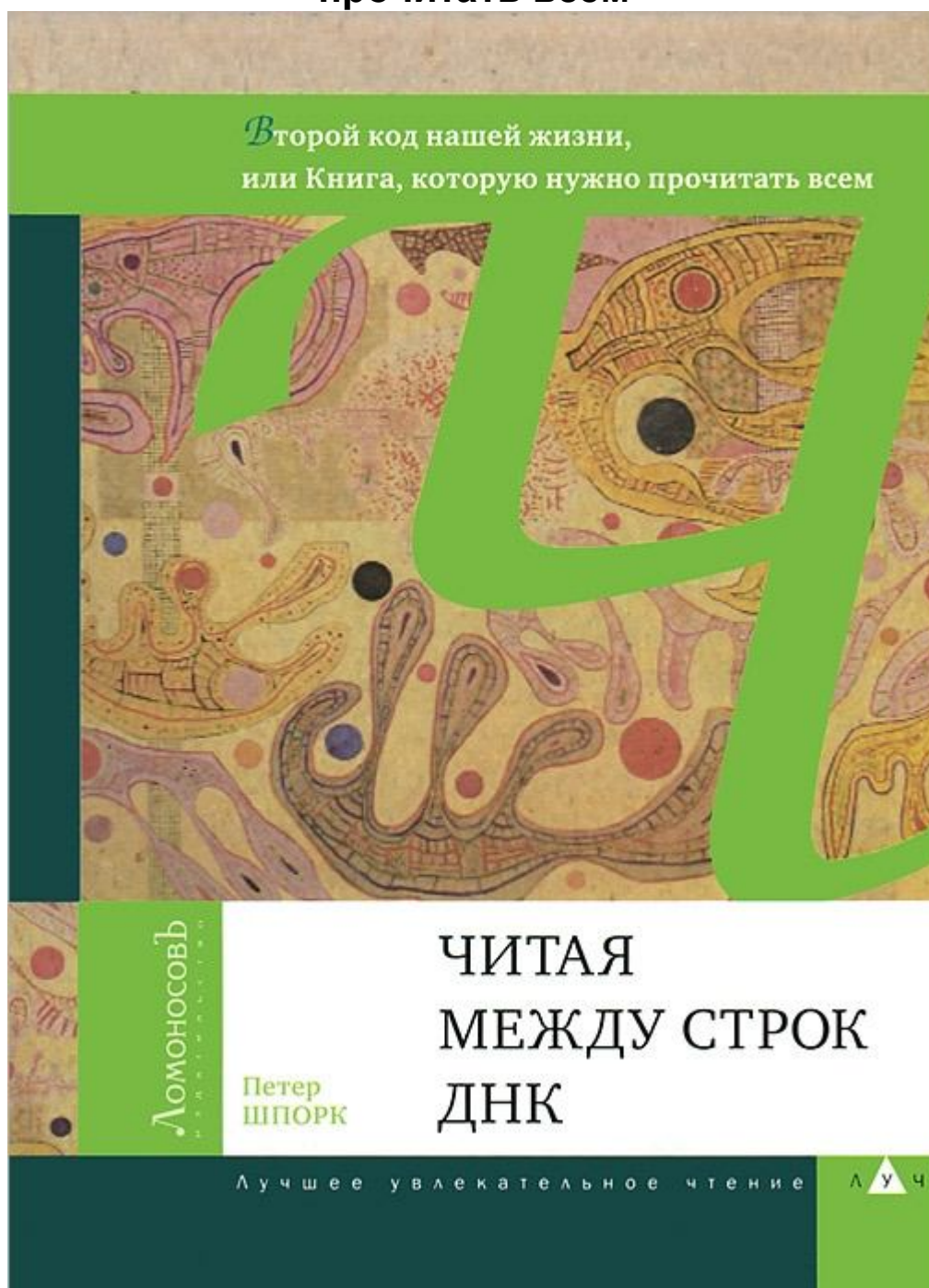


Петер Шпорк
Читая между строк ДНК
Второй код нашей жизни, или Книга, которую нужно
прочитать всем



Петер Шпорк
Читая между строк ДНК
Второй код нашей жизни, или Книга, которую нужно прочитать всем

Моим родителям, бабушкам и дедушкам, которые дали мне гораздо больше, чем геном и его переключатели

Предисловие. Революция!

Если бы мы были компьютерами, наши гены составляли бы аппаратную часть. Естественно было бы предположить и существование программного обеспечения — именно его вот уже несколько лет пытаются расшифровать эпигенетики — да-да, не генетики, а именно эпигенетики. Эти ученые исследуют те элементы нашего наследственного материала, которые его программируют — сообщают ему, какой ген должен работать, а какой нет.

Компьютерный софт определяет, можем ли мы использовать ПК для работы с текстом, графическими изображениями, электронными таблицами или для игр, а благодаря эпигенетическому программному обеспечению наши клетки «знают», в каких процессах они участвуют — в процессе мышления, пищеварения, синтеза гормонов или в борьбе с болезнями. Кто способен целенаправленно перепрограммировать этот софт, тот может эффективно использовать весь огромный потенциал, скрытый в генах.

Слова «революция» или «революционный» будут часто встречаться в этой книге. Слишком часто, попеняют некоторые. Слишком редко, возразят другие. Как популяризатор науки и биолог могу заверить, что обычно я этими понятиями не злоупотребляю. Но в связи с эпигенетикой они прямо-таки напрашиваются. Ибо эта новая научная область обещает перевернуть нашу жизнь и жизнь наших потомков.

Эпигенетика помогает исследователям разрабатывать совершенно новые препараты и методы лечения. Она учит нас, как, изменяя свой образ жизни, мы можем частично управлять собственными генами. Она объясняет, как сформировались различные черты нашего характера и как наши привычки отражаются на личности наших детей. Эпигенетика показывает, как здоровый образ жизни продлевает нам жизнь, а в придачу — и жизнь наших потомков. К тому же она изменяет некоторые фундаментальные положения генетики.

Профилактическая медицина, онкология, педагогика, психология, психиатрия, геронтология, эволюционная биология — все эти отрасли извлекают пользу и получают сильные импульсы развития от новой области генетики. Думается, что такое позволительно назвать революцией.

Введение. Клеточная память

Власть, о которой не предполагали

Что у вас было сегодня на завтрак? Регулярно ли вы ездите на работу на велосипеде? Удавалось ли вам в последнее время уделить внимание себе и снять стресс? Когда вы в последний раз гладили своего ребенка по голове и хвалили его?

Почему я задаю такие вопросы? Они затрагивают темы, о которых пойдет речь в этой книге. Потому что почти все наши действия и то, как поступают с нами другие, отражается на наших клетках. Все это оставляет след на молекулярно-биологической основе нашего организма. Новая наука способна доказать, что подобные следы, если только они устойчивы и достаточно глубоки, влияют на самую сердцевину наших клеток — наследственный материал.

«Над нашими генами и генами наших детей мы имеем власть, о которой не предполагали», — говорит Рэнди Джертл, биолог из Дюкского университета (Дарем, США). В рамках одного примечательного эксперимента он предопределяет состояние здоровья и внешний вид генетически идентичных мышей исключительно благодаря составу корма их матерей во время беременности. Если корм содержит специальные витамины и биодобавки,

детеныши будут поджарыми, здоровыми, бурыми. При отсутствии этих добавок они окажутся толстыми, болезненными и желтыми.

Их гены не подвергаются воздействию. Значит, у мышей, когда они находятся в чреве матери, должно меняться что-то еще, а не просто текст генома. Нечто определяющее всю их жизнь — например, будет ли у них в старости склероз коронарных сосудов сердца.

Исследователи из разных стран уже разгадали причины этого феномена. Ими занимается новая наука, о которой пойдет речь в книге, — эпигенетика. Девять из десяти человек, случайным образом опрошенных на улице, ничего о ней не слышали. Эпигенетика означает «над-генетика» или «около-генетика»,^[1] она изучает эпигеномы, которые располагаются «над» геномами наших клеток (некоторые говорят «за», «рядом» или «на»).

Геном — совокупность всех генов, содержащихся в наследственном материале. Геном в свою очередь состоит из кажущейся почти бесконечной последовательности всего лишь четырех разных химических компонентов. Это буквы генетического текста, образующие код, который клетки умеют читать как «монтажную схему» и переводить в многочисленные белки — из них строится живое существо.

Тот факт, что люди так рознятся из-за минимальных отличий некоторых генов, а сестры и братья похожи, поскольку унаследовали от родителей много совпадающих генов, уже стал общеизвестным. Но это только половина правды. Если бы решающую роль играл один лишь генетический текст, мы гораздо больше походили бы друг на друга. Даже шимпанзе мало чем отличались бы от нас.

Еще один феномен нельзя объяснить только генетическим кодом. Почему наш организм способен строить разные типы клеток, хотя в них заключен один и тот же геном? Почему существуют нервные клетки, клетки волоса, печени и многие другие? Неужели клеточные ядра моей мышечной ткани содержат точно такой же наследственный материал, как слизистая оболочка кишечника или, например, щитовидная железа?

Вот тут в игру вступает эпигенетика. Она изучает структуры, которые наделяют индивидуальностью каждую клетку и в совокупности образуют ее эпигеном. Последний отвечает за хранение в клетке не только «монтажных схем» всех возможных белков, но и указания, какие из них должны быть реализованы. Эти указания клетки при делении могут передавать вместе с генетическим текстом своим дочерним клеткам.

Можно сказать, эпигеном определяет назначение клетки. Он сообщает геному, как тот должен использовать свой потенциал. Он решает, какой именно ген и в какой момент активируется, а какой — нет. Он даже программирует скорость старения клетки, ее восприимчивость к внешним раздражителям, склонность к заболеваниям и длительность функционирования.

Инструменты эпигенома — так называемые эпигенетические переключатели. Они целенаправленно присоединяются к определенным участкам генома и определяют, какие именно гены клетка в принципе может использовать, а какие — нет. Таким образом эпигеном создает грамматику, структурирующую текст жизни. Это программное обеспечение, софт, помогающий клеткам правильно использовать свое «железо», то есть генетический код. Ибо если каждая клетка стала бы одновременно считывать все свои гены и синтезировать все белки, «монтажные схемы» которых она хранит, — воцарился бы хаос.

Согласно биологическому определению эпигенетика занимается всей молекулярно-биологической информацией, которую клетки хранят и передают своим дочерним клеткам, но которая не содержится в наследственном материале.

«То есть как? — удивитесь вы теперь. — В школе нам это объясняли совсем по-другому. Клетки передают по наследству только свой геном. И больше ничего». А вот и нет! Несколько лет назад биологи убедились в том, что наши школьные знания надо скорректировать. Клетки при делении наследуют также эпигенетическую программу.

Собственно говоря, существование эпигеномов можно было предположить давно. И многие ученые догадывались о них уже в начале прошлого века. Так что генетики пользуются понятием «эпигенетика» почти 70 лет. Но лишь теперь, когда ученые полностью расшифровали генетический код человека, потратив на это пять десятилетий и огромное количество труда, наука вновь обращается к старым идеям. Например, в центре внимания оказывается следующий вопрос: почему в сердце растут только его собственные клетки, тогда как из одной стволовой клетки может развиваться много разных типов этих элементарных единиц организма?

Однако покинуть тесную башню из слоновой кости и отвлечься от фундаментальных исследований эпигенетике помогло открытие другого феномена — оказалось, что эпигенетические переключатели обладают способностью меняться. Они реагируют на внешние воздействия. Поэтому многие факторы способны перепрограммировать наши гены — воспитание, любовь, питание, стресс, гормоны, голод, время, проведенное в материнской утробе, отравления, психотерапия, никотин, чрезмерные нагрузки, психические травмы, климат, разнообразные страдания, спорт и многое другое.

Подобные факторы могут значительно изменить биохимию клетки, оставляя в неприкосновенности генетический код. В этом открытии заключены колоссальные возможности, которые Моше Шиф, израильский эпигенетик из Монреальского университета (Канада), формулирует следующим образом: «Раз окружающая среда влияет на изменение наших эпигеномов, разрыв между биологическими и социальными процессами практически ликвидируется. И это в корне меняет наш взгляд на жизнь». Ибо эпигенетика объясняет, каким образом внешний мир может надолго изменять наши тело и психику.

И видимо, чем мы моложе, тем сильнее наши клетки реагируют на внешние воздействия. Мыши Рэнди Джертла еще находятся в утробе матери, когда питание на всю жизнь отключает у них несколько генов, определяя цвет шерсти и склонность к болезням.

Множатся свидетельства, что те же процессы характерны и для человека. Прежде всего, стало наконец понятно, почему характер ребенка настолько зависит от эмоционального опыта, приобретенного им самим и его родителями незадолго до и сразу после рождения. Например, некоторые люди более склонны к депрессиям и тревожным состояниям, чем другие. Более того — эпигенетика приходит к пониманию, что часто уже до рождения определяется, заболеем ли мы в будущем раком или диабетом, будем ли страдать от ожирения, какой-нибудь мании или сердечно-сосудистых заболеваний. Она может также объяснить, почему нездоровый образ жизни одним людям вредит меньше, чем другим.

То, что уже сегодня известно ученым, звучит сенсационно: более или менее сознательно меняя программу генома, мы можем оказывать устойчивое влияние на свой организм — на тело и психику. И на нас ложится огромная ответственность перед потомками. Поскольку некоторые решения, принятые порой задолго до их рождения, изменят их личность, здоровье, продолжительность жизни.

«Десятилетие генетики давно окончилось. Мы добрались до середины десятилетия эпигенетики. В этой области молекулярной биологии сегодня происходит все самое важное и самое захватывающее», — объяснил мне Рудольф Йениш из знаменитого Уайтхэдского

института (Кембридж, США), немецкий первопроходец в области генной инженерии и исследования стволовых клеток, многолетний кандидат на Нобелевскую премию.

И, как считает Томас Йенувайн, возглавляющий секцию эпигенетики Института иммунобиологии Общества Макса Планка во Фрайбурге, мы находимся в преддверии формирования нового биологического мышления, в преддверии перехода к «постгеномному обществу». Ведь новая отрасль генетики — связующее звено между окружающим миром и генами, которое так долго искали ученые. Она наконец лишает оснований дискуссию о социогенетизме и биогенетизме,^[21] которая вот уже сто лет движет этой наукой. Вопрос о том, какие свойства мы унаследовали от предков, а какие приобрели под влиянием воспитания, культуры и взаимодействия с внешней средой, в такой форме больше не стоит. Внешняя среда влияет на наследственность и наоборот.

«Эпигеном — это язык, посредством которого геном общается с внешней средой», — говорит Рудольф Йениш. И добавляет — именно сложность делает эпигенетику столь увлекательной: «Все геномы ваших клеток одинаковы. Изучив один, вы поймете все. Но у каждого человека есть тысячи разных эпигеномов». Когда все их разнообразие будет изучено, откроются невиданные перспективы для новых исследований и методов лечения.

В конце концов эпигенетика сможет осуществить то, что не удалось ее могущественной матери генетике, — завершить биомедицинскую революцию XXI века.

Второй код

Самое важное, что я хочу сказать этой книгой: не чувствуйте себя марионеткой во власти собственных генов. Поверьте, вы можете изменить свою конституцию, обмен веществ, свою личность. Вопреки утверждениям биофаталистов, снова и снова звучавшим в течение последних десятилетий, наша жизнь не полностью предопределяется наследственностью. Да, существуют биологическая судьба, генетическая программа, управляющая телом и психикой и определяющая, какими нам быть — болезнеустойчивыми, толстыми, долгожителями, предрасположенными к раковым заболеваниям, медлительными, ласковыми, склонными к зависимости или очень умными, однако в значительной степени эта судьба — в наших собственных руках.

Измените стиль жизни — и вы положите начало цепочке биохимических изменений, которые станут незаметно, но неуклонно помогать и вам, и, возможно, всем вашим потомкам до конца их жизни на Земле. Благодаря эпигеномам внешние факторы и последствия нашего собственного образа жизни порой на несколько десятилетий вперед определяют то, что происходит с нами и нашими потомками.

Эпигенетика обусловила прогресс сразу в нескольких областях науки, например в изучении стволовых клеток и в противораковых исследованиях.

Особый интерес представляет влияние эпигенетики на геронтологию. Великая тайна долгожителей кроется, как представляется, не в последнюю очередь в эпигеномах их клеток. Молекулярно-биологические переключатели влияют на так называемую программу продления жизни, которая есть практических у всех организмов, от дрожжей до человека. Эти программы — если они включены — позволяют некоторым из нас сохранить здоровье и бодрость до глубокой старости.

Психология тоже не остается внакладе, ведь эпигенетики выясняют, как формируется человеческий характер, что делает одних трусливыми, слабыми и даже агрессивными

«людишками», других — уравновешенными, спокойными и устойчивыми личностями. Новая наука дает ответы на интересные вопросы: какую роль играют в формировании мозга первые годы жизни и время, проведенное в утробе матери? Как поступать родителям, чтобы их дети развивались наилучшим образом? Какие изменения производит психотерапия в мозгу людей, страдающих, например, от депрессии или посттравматического шока?

Изменчивость эпигеномов объясняет даже, почему условия и обстоятельства перед рождением и в первые годы жизни решающим образом определяют предрасположенность к болезням в старости.

Благодаря новой дисциплине теорию эволюции также необходимо скорректировать в одном очень важном аспекте. Теперь уже не подлежит сомнению, что вопреки учению великого Дарвина эпигенетически зафиксированные внешние воздействия могут иногда наследоваться.

Притягательность эпигенетики очень точно выразил молекулярный биолог Ренато Паро. «Благодаря эпигеному клетки обладают памятью», — широко улыбаясь и сияя, заявил профессор во время нашей встречи в только что открывшемся Базельском институте, где он работает.

Институт оснащен на самом высоком уровне. Очевидно, Швейцарский федеральный технологический институт Цюриха, которому принадлежит этот центр, вполне осознает значение нового научного направления. Эпигеном наделяет клетки памятью, и если мы когда-нибудь поймем, как эта память работает и научимся ее контролировать, то овладеем невероятно действенным биологическим, фармацевтическим, диагностическим, психологическим и медико-профилактическим инструментом.

Даже если бы я и без того не решил писать о хранении информации помимо и вне гена, меня непременно раззадорил бы энтузиазм ученых, с которыми я беседовал в течение нескольких месяцев, пока собирал материал. После того как генетика достигла своей вершины, расшифровав геном человека, прошли годы, однако эта наука смогла сдержать лишь некоторые из своих обещаний. Задачу исследовать сверхсложные механизмы генного контроля берет на себя новое поколение биологов.

В конечном счете эти механизмы решают судьбу каждой клетки, а тем самым и биологического развития всего организма. Популяризатор науки и профессор психосоматики из Фрайбурга Иоахим Бауэр в своей книге «Память тела» одним из первых дал этому открытию превосходное определение: «Тайна здоровья — и это касается подавляющего большинства болезней — кроется не в геномном тексте, а в регулировании его активности». Тогда этот тезис представлялся довольно спорным, сегодня под ним подписалось бы большинство ученых.

Одно из названий этой книги — «Второй код» — отражает главную идею эпигенетики. Первый код — последовательность букв геномного текста — определяет не все. Существует еще одна биологическая информационная система. Именно благодаря ей каждая наша клетка знает, откуда она происходит, какой путь ей предстоит и куда она придет.

Генетический код сообщает организму, какие биомолекулы он может синтезировать, а второй, эпигенетический код сообщает ему, когда, где и какую из принципиально возможных биомолекул он в действительности должен синтезировать. Второй код

закрепляет важную информацию и в геноме, и на геноме, но при этом работает в ином временном масштабе, нежели первый. Эпигенетическая информация меняется в течение лет и десятилетий, динамично реагируя на изменения внешней среды. Классическая генетическая эволюция а-ля Дарвин тратит на изменения тысячелетия.

Многие из этих открытий сделаны в результате опытов с дрожжевыми грибами, растениями, мухами или грызунами. Тем не менее большинство исследователей уверены в возможности перенесения результатов на человека. Частично такое перенесение уже увенчалось успехом. И ряд доселе непонятных феноменов можно теперь объяснить с помощью эпигенетики. Кроме того, речь идет о фундаментальных процессах, протекающих в клетках, а здесь мы не так уж сильно отличаемся от животных.

В этой книге я стремлюсь выполнить три задачи. Я хочу объяснить, что такое эпигеномы и как они функционируют. Представить многочисленные выдающиеся открытия, совершенные эпигенетиками на сегодняшний день. Но прежде всего мне хотелось бы обратить внимание на последствия этих открытий для нас и нашего образа жизни, высказать рекомендации по поводу возможных положительных изменений уже сегодня, чтобы осмысленно использовать власть над нашей наследственностью, которую дает нам второй код.

При этом я основываюсь исключительно на высказываниях и прогнозах признанных ученых. Таким образом, велика вероятность, что большая часть написанного в этой книге останется в силе и через несколько десятилетий.

Поймите меня правильно: несмотря на то что в свете дальнейших исследований некоторые высказывания могут оказаться неверными, эпигенетика как таковая в самом ближайшем будущем радикально изменит нашу жизнь. Политики, работающие в области здравоохранения, разработают программы, которые окажут психологическую, финансовую и диетологическую поддержку будущим родителям — ради долгой и здоровой жизни их детей. Курильщику придется искать себе гораздо больше оправданий, поскольку вредит он не только себе, но и здоровью еще не родившихся детей и внуков. Некоторые химикаты, широко используемые сегодня, будут запрещены, поскольку они модифицируют эпигеномы наших клеток.

Появятся также и новые лекарства, эффективно борющиеся с раком, депрессиями и многими другими болезнями — за счет обратимости неправильного эпигенетического программирования. Наконец, можно будет применять стволовую терапию, так как ученые научатся перепрограммировать второй код отдельных клеток. Следовательно, благодаря эпигенетике выздоровеют многие люди, которые сегодня считаются неизлечимо больными.

В 2006 году была присуждена первая Нобелевская премия за открытие в области эпигенетики. Нобелевский комитет отметил ученых из США Эндрю Файера и Крейга Мелло за работу по так называемой РНК-интерференции. Под этим обозначением подразумевается один из трех механизмов, с помощью которых клетки формируют эпигенетическую память. Я убежден, что исследование второго кода принесет еще больше революционных открытий.

Вполне вероятно, что один из многих ученых, процитированных в этой книге и беседовавших со мной в лаборатории или в кулуарах научных конгрессов, тоже однажды получит Нобелевскую премию.

Я присудил бы ее всем им.

1

От генетики к эпигенетике: почему генам нужны переключатели

Книга жизни

До конца срока на посту президента США Уильяму Джефферсону — или просто Биллу — Клинтону остается еще несколько месяцев. Он входит в церемониальный зал Белого дома. Размеренным шагом приближается к трибуне, растягивает сжатые губы, как делает всегда, если собирается сказать о чем-то важном, и объявляет многочисленным иностранным гостям и представителям средств массовой информации, а также удивленным телезрителям: «Сегодня здесь, в Восточном зале, собрались представители всего мира, чтобы посмотреть на совершенно особую карту». Речь шла «о самой важной, самой удивительной карте, которую когда-либо создавало человечество».

26 июня 2000 года. Клинтон выступает не один. Два героя стоят рядом с ним, оба именитые молекулярные биологи: справа — Фрэнсис Коллинз из Национального института здравоохранения США, представитель международного проекта «Геном человека», финансируемого из бюджета. Слева — Крейг Вентер из частной фирмы «Селера Джинетикс». Обе команды последние десять лет вели жесткую конкурентную борьбу. Речь шла не более и не менее, как о расшифровке биологической основы человека, — так, по крайней мере, представлялось.

В тот момент команда Крейга Вентера, подгоняемая честолюбием и поддерживаемая неисчерпаемым частным капиталом, заметно лидирует, однако соперники объединяются по случаю общественно важного события. Они совместно представляют, по их выражению, «рабочую версию» карты генома человека: на их диаграммах проставлены 97 % всех букв генного кода человека. «Книга жизни» — как назвали эту карту Клинтон и ученые — теперь может быть прочитана.

По спутниковой связи результаты исследования комментируют генетики из Парижа, Лондона, Пекина, Токио и Берлина. Подключается и премьер-министр Великобритании Тони Блэр. Оба политика не скупятся на высокопарные выражения. Генетическая карта, по словам президента США, несравнимо важнее географической карты Америки, которую Томас Джефферсон, предшественник Клинтона в Белом доме, представлял в этом же зале 200 лет назад. Затем президент поздравляет Блэра с тем, что ожидаемая продолжительность жизни его недавно родившегося сына увеличилась на 25 лет. Такие массовые болезни, как рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера или диабет, в ближайшее время станут излечимыми благодаря новым данным.

Эйфория кажется оправданной, ибо ученые наконец могут почти полностью расшифровать текст из 3,3 миллиарда букв, который образуют ступени двойной спиральной лестницы наследственного вещества человека. Эта лестница — самая известная двойная спираль в мире, дезоксирибонуклеиновая кислота, сокращенно ДНК, известная также по аббревиатуре своего англоязычного названия — DNA. Все наследственное вещество человека содержится в 46 молекулах ДНК — их называют хромосомами. Существуют 22 пары одинаковых хромосом. У женщин имеется еще две X-хромосомы, у мужчин одна X- и одна Y-хромосома. В каждой паре одна хромосома наследуется от отца и одна — от матери.

Молекулы ДНК — невероятно длинные, но толщиной всего в десяток атомов — есть в ядре каждой клетки. Секрет их наследуемости кроется в особой форме, которая легко репродуцируется. Когда клетка делится, чтобы образовать две дочерние, ее двойная спираль раскрывается подобно замку-молнии. Затем она синтезирует недостающую цепь, так что из одной молекулы ДНК получается две идентичные дочерние молекулы. Каждая дочерняя клетка получает в наследство одну из этих молекул, а с ней — полный геном материнской клетки.

Для продолжения рода у людей сначала образуются яйцеклетки или сперматозоиды, в которых каждая хромосома определенного типа существует в единственном числе. Только

случай решает, какой ген будет унаследован от бабушки или дедушки. Поэтому братья и сестры, если они не однояйцевые близнецы, генетически отличаются друг от друга. Пол ребенка также зависит от случая: если он унаследует от отца X-хромосому, родится девочка, если Y-хромосому — мальчик.

При оплодотворении яйцеклетка и сперматозоид сливаются, и новая клетка опять приобретает полный набор из 46 хромосом. Эта невероятно малая первоначальная единица жизни содержит почти всю информацию, которая обеспечивает ее биологическое развитие и последующую жизнеспособность. Через много лет, в соответствии с очень сложной программой, записанной большей частью также в ДНК, из нее разовьется новый взрослый человек со своими совершенно особыми свойствами, сохраненными в индивидуальной книге жизни.

Как молекулярная биология высадилась на Луну

Передавая свой геном по наследству, человек тем самым вручает потомству сохраненные в ДНК тексты, которые определяют большую часть структуры и свойств его жизни. Это обстоятельство объясняет, почему в июне 2000 года генетики Коллинз и Винтер находились в центре внимания. Они стали первыми учеными, прочитавшими генетический код человека — текст, состоящий всего из четырех букв: А, Ц, Т и Г (А, С, Т, G, лат.).

Это первые буквы названий нуклеотидов — аденина, цитозина, тимина и гуанина, которые всегда попарно образуют ступеньки лестницы ДНК. В их последовательности и кроется в конечном счете план строения всякой жизни. Ибо она кодирует структуру бесчисленных и разнообразных белков человеческого организма.

Каждая часть клетки, каждый фермент, каждое сигнальное вещество, каждая комплементарная реципиентная молекула — это, в сущности, специализированный белок. И все эти элементы постоянно одним и тем же образом синтезируются каждой нашей клеткой с помощью соответствующего только ему участка ДНК. Именно в небольших нюансах кодов ДНК кроется причина генетически фиксированных различий между людьми — например, в том, что касается цвета глаз или волос. Эти различия и приводят к тому, что клетки одного человека синтезируют белки немного иначе, чем клетки другого. А несколько иные белки — это и есть небольшое отличие от других.

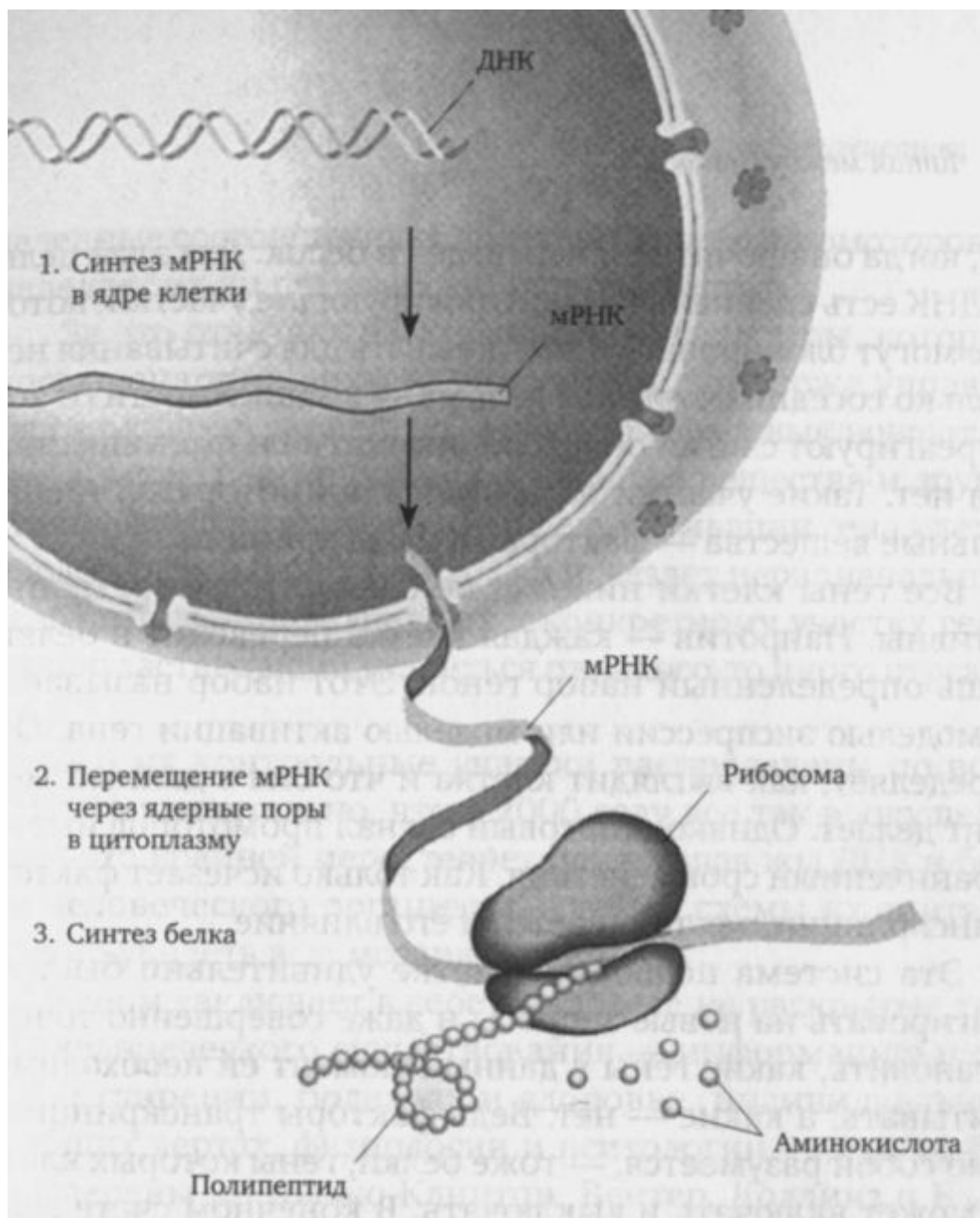
С точки зрения химии белки представляют собой длинные цепочки последовательно соединенных простых биомолекул, аминокислот. Таковых существует всего 20 (это если говорить о компонентах белков; в природе аминокислот несколько больше). Но поскольку они могут соединяться в различной последовательности и образовывать цепочки различной длины, а несколько цепочек могут еще и переплетаться, потенциальное количество белков безгранично велико.

«Жемчужное ожерелье» белка уже само по себе способствует тому, что молекула после синтеза принимает определенную форму. Таким образом она осуществляет функцию, отведенную ей в живом организме. При необходимости клетка добавляет внутрь или вокруг белков другие вещества, например минералы, укрепляющие панцирь, зубы или кости. Так что теоретически у природы в запасе бесконечное множество «кирпичиков», из которых она чудесным образом может создавать бесконечное множество красок и форм.

В процессе, называемом биосинтезом белка, каждая клетка создает именно те белки, которые ей нужны. Генетический код сообщает ей при этом, в каком порядке она должна выстроить аминокислоты. Но поскольку в нем всего четыре буквы для маркировки 20 аминокислот, природа прибегает к такому приему: лишь три буквы генного текста способны сообщить клетке, какую «жемчужину» она должна нанизать на «белковое ожерелье». Например, АСТ

обозначает аминокислоту номер один, GGC — аминокислоту номер два, а CTG — аминокислоту номер три. Следовательно, код АСТСТГСТГАСТGGC означает: «В белке, который ты строишь, сначала идет аминокислота номер один, потом дважды номер три, потом снова номер один, а в конце — номер два».

Итак, ген — это маленький фрагмент текста ДНК, содержащий код одного-единственного белка. Обычно в нем имеется также начальная и конечная последовательности, чтобы биомолекулы, которые считывают генетический код и переводят его в «монтажную схему» белка, знали, где им начинать и заканчивать.



Биосинтез белка. В ядре клетки ферменты помогают перенести код ДНК какого-либо гена на так называемую матричную, или информационную, РНК (м РНК или и РНК), последняя еще немного перестраивается, подравнивается, затем покидает ядро клетки и присоединяется к белку, называемому рибосомой, где под ее руководством составляется новый белок (полипептид). Каждый вид аминокислоты доставляется предназначенной только для него транспортной РНК, которая лишь в том случае сможет присоединиться к матричной РНК (и присоединить свою аминокислоту к растущей аминокислотной цепочке), если обнаружит на матричной РНК подходящий

код оснований. Таким образом гарантируется, что клетка всегда переводит определенный ген в идентичные белки.

Кроме того, клетка может целенаправленно включать и выключать свои гены, ибо ген активирован только тогда, когда он прочитан и переведен в белок. Для этой цели на ДНК есть специальные контролирующие участки, которые могут блокировать или открывать для считывания несколько соседних отрезков генома — в зависимости от того, реагируют с ними определенные сигнальные вещества или нет. Такие участки называются промоторами. А сигнальные вещества — факторами транскрипции.

Все гены клетки никогда не бывают одновременно активны. Напротив — каждая клетка переводит в белки лишь определенный набор генов. Этот набор называется моделью экспрессии или моделью активации гена. Он определяет, как выглядит клетка и что она в данный момент делает. Однако стартовый сигнал промоторов имеет ограниченный срок действия. Как только исчезает фактор транскрипции, заканчивается и его влияние.

Эта система позволяет клетке удивительно быстро реагировать на новые запросы и даже совершенно точно установить, какие гены в данный момент ей необходимо считывать, а какие — нет. Ведь факторы транскрипции, само собой разумеется, — тоже белки, гены которых клетка может включать и выключать. В конечном счете генная регуляция невообразимо сложна. В каждой клетке существует очень динамичная взаимосвязанная структура многочисленных белков, которые усиливают или ослабляют влияние друг друга. Актуальная модель активации гена клетки — ее временное состояние — следствие этого сложнейшего взаимодействия.

Итак, жизненно необходимая приспособляемость клетки обеспечивается за счет механизмов генной регуляции, позволяющих ей взаимодействовать с внешним миром. В свою очередь, эта приспособляемость облегчает телу и психике процесс адаптации к изменениям окружающей среды. Правда, клетки надолго не запоминают, какие гены в принципе могут быть активированы, а какие нет. То есть они не способны надолго «заморозить» определенные состояния или свойства. Система промоторов не наделяет их ни памятью, ни идентичностью.

За это отвечают биохимические структуры, которым посвящена эта книга, — эпигеномы. Они тоже управляют генной регуляцией, то есть включают и выключают гены, а также реагируют на сигнальные вещества и другие команды. Но их влияние на модель активации гена клетки продолжается и после того, как исчезает первоначальный возбудитель, приведший их к конкретному участку генома или заставивший удалиться от какого-то иного отрезка.

Гены и их контрольные участки распределены по всей ДНК. Неудивительно, что в 2000 году все так воодушевились. По крайней мере, теоретически зная код ДНК и белки человеческого организма, а также схемы их синтеза, можно увидеть всю мозаику жизни.

Геном заключает в себе все доселе не раскрытые тайны человеческого существования — информацию о росте и старении, болезнях и здоровье, индивидуальных и общих чертах, физиологии и психологии, — в этом были уверены не только Клинтон, Вентер, Коллинз и Блэр. Казалось, что постичь эти тайны вполне возможно.

В тот момент большинство наблюдателей верили: надо только сложить два и два — и случится революция в биомедицине. Для исследований потребуется много труда и времени, но дверь в будущее наконец-то распахнулась. Приложив усердие и используя сложную технику, довольно скоро удастся изучить жизнь до самой мельчайшей подробности. И тогда исследование тяжелых болезней, до сих пор считавшихся неизлечимыми, перестанет быть неразрешимой проблемой, полагали оптимисты. А уж после не понадобится много времени, чтобы создать первое поколение высокоэффективных лекарств с минимумом побочных эффектов.

Многие журналисты — признаюсь, я тоже был в их числе — сравнивали этот день с 20 июля 1969 года. Они назвали его «высадкой биологии на Луну». Первые шаги Нила Армстронга на Луне стали кульминацией программы «Аполлон», символом предполагаемого всемогущества физики и техники, успехом самого амбициозного научного проекта прошлого столетия.

Именно поэтому сравнение оправданно: проект «Геном человека», который ученые завершили в 2003 году, был, вероятно, столь же дорогим и, во всяком случае, не менее амбициозным, чем полет на Луну. Генетическая экспедиция стала возможной тоже лишь потому, что на помощь биологам пришла самая современная техника. Более совершенные секвенаторы, более скоростные компьютеры и более удобные программы привели к тому, что в конце концов ученые за пять минут смогли прочесть столько же генетического текста, сколько в середине проекта — в 1995 году — прочитали за одиннадцать дней. Большую часть работы ученые проделали в последние полтора года существования проекта. (Кстати, в 2008 году на то же количество геномного текста уходили секунды. Весь геном человека секвенирован за восемь недель.)

Вряд ли тогда кто-либо предполагал, что в ретроспекции возникнет и другая параллель с космонавтикой. Высадка на Луну оказалась малопродуктивной, поскольку со спутника Земли на самом деле взять было нечего. То же самое произошло и с биологами — они довольно быстро поняли: с помощью генетического кода как такового они не смогут достичь всего, на что надеялись. Ученые получили лишь аппаратную часть. А программное обеспечение они и в глаза не видели. Сегодня ясно, что геном далеко не так статичен и неизменен, как предполагали тогда: в нем содержится гораздо больше информации, чем простая последовательность оснований.

Тем не менее результаты, о которых Клинтон, Вентер и Коллинз объявили на той исторической пресс-конференции, действительно явились началом захватывающего процесса, который окажет на нас значительно больше влияния, чем первые шаги человека на Луне. 26 июня 2000 года стало не только кульминацией «геномного столетия», но одновременно и началом «постгеномной эры». Этот день дал важнейший импульс развитию эпигенетики.

Разочарование и новый прорыв

Конечно, ученые и в 2000 году понимали, что настоящая работа только начинается. Код расшифрован, но теперь его надо осмыслить — не только прочесть книгу, но и понять ее. К тому моменту генетики идентифицировали лишь отдельные гены в огромном тексте наследственного материала. По словам немецкого молекулярного биолога Йенса Райха, до сих пор они лишь каталогизировали материал. Теперь нужно «придумать», какие функции выполняют отдельные гены и насколько они отличаются у разных людей, а также в здоровых и больных клетках. «Мы находимся в начале, но никак не в конце пути», — считает ученый.

«Изучение функций генов станет задачей века, — полагает Вольфганг Хартвиг, в то время руководивший фармакологическими исследованиями концерна „Байер“. — Сегодня известны пятьсот точек воздействия лекарственных препаратов. Благодаря проекту „Геном человека“ к ним могут добавиться еще пять тысяч». К тому моменту все крупные фармацевтические фирмы уже давно начали искать в доступных генетических базах данных информацию, применимую в медицинских целях, и развивать проекты по использованию этих данных на благо людей и для расширения своего ассортимента.

Разумеется, производители надеялись на появление большого количества новых эффективных препаратов — и на очень большие доходы. Промышленность находилась в «генном угаре», как выразился Хартвиг. Из 30 тысяч известных болезней излечима только треть. Генетика должна была изменить эту ситуацию. В 2004 году одна только фирма «Байер» «планировала представить двадцать новых разработок лекарственных средств».

Сегодня эксперты высказываются с меньшей долей уверенности, поскольку лишь немногие болезни можно объяснить, исходя исключительно из ясно определяемых изменений в геноме. Большинство же болезней развиваются вовсе не оттого, что организм неправильно синтезирует отдельные белки вследствие мутации ДНК.

К сожалению, действительность намного сложнее. Даже если ученые идентифицируют еще больше генов, да к тому же выяснят, в каких процессах все они участвуют, вряд ли удастся обнаружить новые точки воздействия лекарственных средств. У гена чрезвычайно редко есть всего лишь одна четко определенная функция. И еще реже сбой этой функции действительно приводит к развитию однозначно диагностируемой, уже известной болезни. Ожидаемый фармацевтический бум до сих пор не разразился — и, вероятно, в этой форме не разразится уже никогда.

Даже Крэйг Вентер теперь признается: «Испытываешь чувство неловкости, когда вспоминаешь, какими наивными были наши тогдашние гипотезы о принципах функционирования генов». Взаимодействие генов настолько сложно, что его невозможно понять, зная лишь «действующих лиц». Первые высказывания генетиков сразу после их «высадки на Луне» производят сегодня такое впечатление, какое производил бы наивный ребенок, который, стремясь понять, как можно измерить время, стал бы рассматривать бесчисленные крохотные детальки наручных часов — колесики, винтики и пружинки, — аккуратно, но без всякой системы разложенные на столе.

Науке еще предстоит выяснить, какой ген выполняет те или иные функции в тот или иной момент, взаимодействуя с теми или иными генами. Почти все биохимические процессы внутри клетки взаимодействуют друг с другом при помощи сложнейшего механизма генной регуляции.

Между тем и это еще не все. «Распад генома» — такое меткое заглавие дал своей статье в еженедельнике «Ди Цайт» журналист Ульрих Бансен, пишущий о науке. По его словам, геном — вовсе не устойчивый текст. На самом деле изменения в геноме и вокруг него — важная составляющая человеческого существования, а не только причина болезней, как думали раньше. «Каждый организм, каждый человек, даже каждая клетка — самостоятельная генетическая Вселенная», — писал Бансен.

Например, число генов способно сильно увеличиться (их может стать даже в 16 раз больше), чтобы кодируемые ими белки синтезировались чаще. При этом копии иногда

модифицируются — могут дробиться, изменять свой код или снова состыковываться где-то на другом отрезке наследственного материала. Модифицированные гены, так называемые транспозоны, или перемещающиеся элементы, — это мобильная часть ДНК. Они прыгают вокруг и играют с ней как с громадным набором детских кубиков. Геном конструирует из работающих генов все новые разновидности, которые однажды, может быть, пригодятся.

Но чтобы они не принесли вреда, до поры до времени клетка заставляет их молчать — кстати, с помощью эпигенетического приема, который я разьясню ниже. По мнению многих современных генетиков, перемещающиеся элементы играют роль запаса на черный день. Если условия жизни сильно ухудшатся и геному нужно будет как-то «ответить», клетка «спустит эти элементы с поводка» и активирует, утверждает специалист по психосоматике Иоахим Бауэр.

Кстати, большая часть наследственного материала состоит вовсе не из генов. Эту самую часть, к которой относятся в том числе и связанные транспозоны, генетики на протяжении десятилетий считали ненужной, лишенной информации. Они презрительно называли ее английским словом *junk*, то есть мусором. Но мусор оказывается не таким уж бесполезным. Некоторые его элементы практически не изменились за миллионы лет, в период эволюции от червяка к человеку. Это допустимо только в том случае, если они действительно выполняют какую-то важную роль.

Уже есть предположения о том, какая информация хранится в «мусорной ДНК» и какие функции она выполняет. Здесь тоже не обошлось без эпигенетики.

Сколько генов у человека

Каждый год элита молекулярной биологии собирается на симпозиум в городке Колд-Спринг-Харбор на живописном северном побережье Лонг-Айленда, что неподалеку от Нью-Йорка. В мае 2000 года там обсуждалось — иначе и быть не могло! — секвенирование генома человека и его последствия для всей биологии. Что не давало покоя специалистам, так это парадокс показателя *C*.^[3] В нем скрывался вопрос: почему сложность организмов не отражается на размере их генетического материала? Например, генетический код пшеницы длиннее человеческого в пять раз, а амебы — в двести раз. Наследственный материал другого одноклеточного организма — дрожжей, напротив, в двести раз короче человеческого.

До этого момента ученые не затруднялись с ответом: во-первых, говорили они, у живых организмов разное количество мусорной ДНК. Во-вторых, гены внутри наследственного материала могут повторяться несколько раз. И то и другое иногда значительно увеличивает геном организма, не повышая его сложности.

Исходя из этого, молекулярные биологи сформулировали новый тезис: сложность организма зависит прежде всего от числа различных генов, которые, подобно островкам, рассеяны в океане бесполезного генома. Редко целое научное сообщество заблуждалось настолько сильно.

В 2000 году с помощью изощренных компьютерных программ специалисты по молекулярной биологии и биоинформатике обнаружили в гигантском тексте ДНК уже несколько тысяч человеческих генов, однако приверженцы «генного угара» начали догадываться, что поддающихся счету единиц будет, пожалуй, гораздо меньше, чем они предполагали.

Всегда считалось, что у человека около ста тысяч различных генов. Это приблизительно вчетверо больше, чем, например, у резуховидки Таля, что прекрасно объясняло, почему мы

намного сложнее маленького растения. Однако после интерпретации первых полностью расшифрованных хромосом ученые призадумались. Там обнаружилось так мало осмысленных отрезков, разбросанных среди кажущего бессмысленным общего текста, что многие пересмотрели оценку общего размера генома в сторону уменьшения.

Итак, в Колд-Спринг-Харбор царила растерянность. А поскольку ученые-естественники всегда немного игроки, британскому генетику Эвану Берни приходит в голову великолепная идея. Он предлагает участникам симпозиума поучаствовать в «генном тотализаторе». Каждый должен оценить, сколько различных генов будет однажды определено в наследственном материале человека. Затем игроки могут поставить до 20 долларов США и зафиксировать свои ставки в записной книжке Берни. В 2003 году все деньги достанутся тому, чья цифра окажется ближе всего к результату.

Цифры из записной книжки Эвана Берни лучше, чем что-либо иное, иллюстрируют тогдашнее неведение генетиков: оценки коллег колеблются между 27 и 160 тысячами генов. В среднем ученые рассчитывали на пятьдесят тысяч. Даже эксперты, участники этой конференции, не имели ни малейшего представления о количестве человеческих генов. И это несмотря на то, что именно они мало-помалу выявляли их в длительном процессе расшифровки генома и что на тот момент вряд ли нашелся бы человек, который смог бы угадать ответ точнее, чем сами генетики.

Но худшее еще впереди. В последующие годы после каждого нового анализа генома ученым приходилось корректировать свою оценку в сторону уменьшения. Уже в 2003 году стало ясно, что у нас не более тридцати тысяч генов. Трое ученых, прогноз которых в генном тотализаторе был ниже этой цифры, поделили между собой сумму выигрыша, составившую ни много ни мало 1200 долларов.

Но даже эти сверхпессимисты оказались слишком большими оптимистами. Сегодня ученые исходят из того, что мы располагаем 22 тысячами генов. А к моменту выхода этой книги число генов, наверное, уменьшится и составит двадцать или, как многие теперь считают, восемнадцать тысяч.

Участки ДНК, которым ученые первоначально приписывали какой-то смысл, при ближайшем рассмотрении все чаще оказываются псевдогенами. Они выглядят как настоящие гены, но не содержат «монтажных схем» для какого-либо белка. Многие из них — реликты, «заброшенные» в ДНК миллионы лет назад вирусом, который вызывал какую-то болезнь, и существуют с тех пор в виде бесполезного генообразного фрагмента. Подобные остатки раздувают генетический материал многих растений до невероятных размеров, поскольку представители флоры не так устойчивы к вирусам, как животные.

Даже у людей генный текст — многие называют его «истинной наследственной информацией» — составляет какие-то жалкие полтора процента от общего объема генетического материала. В остатке кроется, вероятно, еще немало тайн.

Если сравнить гены модельных организмов, геном которых на сегодняшний день расшифрован, в любом случае станет ясно: количество различных генов не объясняет парадокс показателя С. У круглого червя специалисты различают двадцать тысяч генов, у дрозофилы — четырнадцать, а у резуховидки Таля — все двадцать пять тысяч. Рекордсменами остаются зерновые с их 60 тысячами различных генов.

Почему человек и шимпанзе такие разные

Как это возможно? У человека, самозваного венца творения, поразительно сложно устроенного существа, располагающего 200 видами клеток, десятками органов, состоящего из миллиардов клеток, способного жить до 120 лет и владеющего самым сложным мозгом во Вселенной, — у этого самого человека меньше генов, чем у сорняка, и немногим больше, чем у миллиметрового круглого червя *Caenorhabditis elegans*. Последний состоит ровно из 959 почти одинаковых клеток и живет не больше двух недель.

Где, если не в генах, кроется наша неповторимость? Из чего-то же должна проистекать разница между червем и человеком? Постепенно ученые находят первые ответы на эти вопросы и возвращают нам самоуважение. Один из самых важных ответов пришел из эпигенетики.

Во-первых, благодаря некоторым приемам клетки высших организмов способны синтезировать несколько различных белков на основании «монтажной схемы» одного гена. Естественно, это увеличивает их сложность. Во-вторых, своими особенностями они обязаны чрезвычайно высокой интеграции бесчисленных генетических систем регулирования. Решение о том, какой белок синтезировать — а также когда, в каком количестве, в какой форме и вместе с какими другими белками, — принимается в рамках очень сложных сетей. И эти сети могут производить множество различных моделей активации гена.

Но, поскольку ни один белок не выполняет какую-то единственную изолированную функцию, а всегда работает в связке с другими белками, меняющиеся модели активации гена в разные моменты времени на основании одного и того же генома формируют совершенно разные общие состояния клетки. Следовательно, чем больше потенциальное множество таких моделей, тем сложнее живое существо. Благодаря этому у человеческой клетки, даже несмотря на ограниченное число генов, может быть значительно больше свойств, чем, например, у клетки червя.

Итак, решающее слово остается за генной регуляцией: чем она сложнее, тем сложнее соответствующий организм. Путь от оплодотворенной яйцеклетки к законченному взрослому половозрелому организму также определяется меняющимися моделями активации гена. В процессе этого биологического развития модели изменяются систематически и по плану, заранее составленному на часы, недели и годы. Чем более многоуровневым, долговременным и выверенным будет это развитие, тем сложнее будет живое существо, совершенно независимо от числа своих генов.

Следовательно, биохимические системы, руководящие работой отдельных генов и их групп, имеют по крайней мере такое же значение, как и сам генный текст, — и в особенности у людей. Одна из важнейших биохимических систем — эпигенетические переключатели.

Сегодня специалисты отводят особо устойчивому второму коду выдающуюся роль в системе генной регуляции. «Похоже, эпигенетические механизмы действительно отвечают за большую часть свойств сложных организмов», — говорит Гари Фельзенфельд, известный эпигенетик из Национального института здравоохранения (Бетесда, США).

После недавних открытий исчезла надежда на быстрые успехи в биомедицине. Генетика стала слишком сложной для этого. Зато радуется, что можно наконец объяснить некоторые загадочные феномены. Так, удалось наконец ответить на вопрос, почему человек, несмотря на сравнительно небольшое число генов, столь высокоорганизованное существо. У него

более сложные генная регуляция и развитие, чем у большинства других организмов. Прежде всего мозгу человека дается больше времени на обучение, чем другим живым существам.

Гораздо более объяснимой, чем раньше, стала сегодня и причина многообразия человеческих типов: с генетической точки зрения все люди практически одинаковы, однако мельчайшие различия могут ощутимо повлиять на генную регуляцию и привести к значительным вариациям. «Анализируя активность генов, мы находим гораздо больше различий между индивидуумами, чем можно было бы предположить, исходя из простого анализа генов», — признается Йорн Вальтер, профессор генетики Саарландского университета (г. Саарбрюккен) и один из ведущих немецких эпигенетиков.

По словам Вальтера, наконец найден ответ на вопрос, почему человек и шимпанзе так сильно отличаются друг от друга, несмотря на почти одинаковые геномы. «Генетические отличия между человеком и шимпанзе незначительны, — сообщает ученый, — зато эпигенетические, похоже, огромны».

В 2005 году молекулярные биологи объявили о полной расшифровке генома шимпанзе. Соответствие потрясает: генетические коды человека и этой обезьяны совпадают на 98,7 %. То есть шимпанзе — наш самый ближайший родственник среди животных — должен походить на нас еще больше, чем мы думали.

Наш последний общий предок жил приблизительно шесть миллионов лет назад. И за это время эволюция допустила различия между видами лишь в 35 миллионах из 3,3 миллиарда букв генного текста. Большинство этих различий вообще никак не влияют на белки и их функции. Сванте Пээбо, директор Института эволюционной антропологии Общества Макса Планка в Лейпциге, принимавший участие в расшифровке генома шимпанзе, утверждает, что из этих различий «важны максимум десять тысяч. Их-то мы и ищем».

Наиболее интересны, конечно, изменения, которые через эпигенетику прямо или косвенно влияют на сети генной регуляции и процессы развития. Они способны производить настоящий эффект домино, обладают потенциалом радикального изменения тканей, а следовательно, и всего организма.

Пээбо и его коллеги уже давно предполагали, что особый путь развития человека объясняется прежде всего изменениями работы генов мозга. Поэтому Пээбо и его сотрудник Филипп Хайтович проанализировали, какие гены наиболее активны в разных видах тканей человека и шимпанзе. Поначалу результаты, казалось, самым абсурдным образом опровергали их гипотезу: больше всего различий между генной регуляцией человека и обезьяны обнаружилось в семенных яичках и меньше всего — в мозгу.

Но вскоре этому феномену нашлось объяснение, спасающее человеческое достоинство. Наши ближайшие родственники столь сильно отличаются от нас в области мужских половых органов, потому что ведут гораздо более свободную половую жизнь, чем мы. А следовательно, должны синтезировать гораздо больше очень подвижных сперматозоидов. Тот факт, что наименьшее число различий приходится на мозг, Пээбо трактует так: еще у общего предка человека и шимпанзе потенциал оптимизации органа мышления достиг своего предела. Сложность генных регулирующих механизмов мозга уже тогда была чрезвычайно высока.

Следовательно, решающее значение для масштабов эволюционных изменений имеет не только величина биохимических различий между родственными организмами, но сила их воздействия. Возможно, из животного мира нас выделило сравнительно небольшое

изменение в генной регуляции головного мозга. Человек воспользовался крошечным потенциалом оптимизации, который уже шесть миллионов лет назад содержал мозг его предков, а шимпанзе — нет.

Новая свобода

Итак, организмы повышают степень своей сложности не только посредством модификации генов, но и с помощью перемен в генной регуляции, не затрагивающих сам генетический код. Более того — на тех же основаниях молекулярно-биологические системы могут взаимодействовать с окружающей средой.

Обмен информацией проходит в трех временных плоскостях. Первая начинается с секунд и заканчивается днями. Главные действующие лица здесь — сигнальные белки, уже упоминавшиеся факторы транскрипции. Они прикрепляются к определенным контролирующим участкам ДНК, промоторам. Тем самым они кратковременно включают или выключают гены или группы генов. Эти механизмы позволяют отдельным клеткам живого организма реагировать быстро и гибко. Сигнальные белки обеспечивают клеткам своего рода кратковременную память, но не наделяют способностью длительного хранения информации.

Например, если какая-нибудь клетка поджелудочной железы считывает со своей поверхности информацию о том, что уровень сахара в крови повышается, она немедленно реагирует на это, выбрасывая в кровеносную систему инсулин. Этот гормон побуждает другие клетки активно снижать уровень сахара. Одновременно клетка посылает в собственное ядро сигналы, стимулирующие считывание гена инсулина. Таким образом она обеспечивает своевременное пополнение гормона.

В рамках эволюции, напротив, должны пройти тысячелетия, пока найдется ответ на внешний раздражитель. Эволюция основывается на случайных изменениях текста ДНК, которые проявляются в живом организме лишь через несколько поколений, и только в том случае, если они обеспечивают какие-либо преимущества. В долгосрочной перспективе это может привести к возникновению новых видов, особенно хорошо приспособленных к тем или иным условиям окружающей среды, но на жизни особей это практически не отражается.

Между этими двумя крайностями лежит плоскость эпигенетических переключателей, которые формируют своего рода долговременную память клетки. Для людей они столь значимы, потому что их влияние распространяется на тот временной отрезок, в котором протекает наше существование, — месяцы, годы, жизнь и, вероятно, еще несколько поколений потомков.

«Применительно к индивидууму концепция эпигенетики так важна, потому что она описывает обозримый отрезок времени», — уверен саарбрюккенский эпигенетик Йорн Вальтер. Людям трудно мыслить в масштабе многих поколений, но генетикам и эволюционистам приходится это делать. А вот эпигенетики изучают способность человека приспосабливаться к собственной окружающей среде, отслеживая при этом воздействие этой среды на детей и в лучшем случае на внуков.

В отличие от генетического второй, эпигенетический, код почти полностью исчезает со смертью живого существа и выстраивается вновь в ходе зачатия нового организма — только несколько в иной форме, чем у родителей. Реакция на сигналы извне также определяет, какую именно форму принимают новые эпигеномы и как они меняются в течение жизни.

Итак, одна из основных задач эпигенетических переключателей — посредничество между окружающей средой и геномом. Меняющиеся условия жизни вызывают модификацию

второго кода. В результате этого трансформируется модель генной активации отдельных клеток. И меняется весь организм.

И что особенно важно — эти изменения продолжают действовать даже тогда, когда первоначальный сигнал уже не оказывает непосредственного влияния на клетку. Это объясняет, почему переживания раннего детства могут на всю жизнь оставить отпечаток на нашем характере или почему питание нашей матери во время беременности определяет, будем ли мы в зрелые годы болеть диабетом. Благодаря эпигеномам живые организмы могут приспосабливаться к разнообразным условиям в течение всей жизни, не меняясь принципиально, то есть не изменяя своего генетического кода. Второй код отвечает за способность живого существа приспосабливаться к среде, делая этот навык как можно более гибким и по необходимости стойким.

Так природе удалось подпустить внешний мир прямо к своей сердцевине — наследственному материалу. «Эпигенетика — вещественная основа взаимодействия между средой и геномом», — коротко и выразительно высказался Альберт Йельч, биохимик из Бременского университета имени Якоба.

Идея о взаимодействии наследственного материала с окружающей средой дает людям совершенно новую свободу. Меняя свою жизнь, мы неизбежно изменяем отношения с окружающей средой и тем самым влияем на свое биологическое наследие. «Эпигенетика делает нас свободными, позволяя быть неповторимыми, уникальными личностями», — считает фрайбургский биолог Томас Йенувайн. С помощью эпигенетики мы можем дорисовать картину собственной жизни, грубый эскиз которой набросала генетическая информация, унаследованная от предков.

Эта свобода имеет и обратную сторону, подчеркивает коллега Йенувайна Моше Шиф из Монреальского университета (Канада): «Эпигенетика наделяет нас ответственностью за собственные действия». Тема, которую я уже обозначил во введении, приобретает конкретные очертания: отчасти мы способны сами изменять свою судьбу — как в лучшую, так и в худшую сторону.

Очевидно, второй код настолько важен для связанных с окружающей средой живых клеток, что они не способны удовольствоваться одной лишь эпигенетической системой. Сегодняшний уровень знаний позволяет утверждать, что для эпигенетической программы клетки (ее идентичности и приспособляемости) особое значение имеют три биохимические структуры переключателей. Во-первых, так называемые метильные группы, прикрепляющиеся непосредственно к ДНК и выключающие гены. Во-вторых, химические модификации белков, на которые наматывается нить ДНК. Эти измененные белки открывают или закрывают для считывания целые ее участки. И в-третьих, маленькие молекулы, напоминающие ДНК, не допускающие перевода в белки уже считанных генов.

Три важнейшие эпигенетические системы переключателей и принципы их работы я собираюсь по возможности кратко описать ниже. Для этого нам необходимо поближе познакомиться с некоторыми биохимическими процессами. Тот, у кого нет желания углубляться в эту материю, может просто перелистнуть несколько страниц и продолжить чтение со второй главы. Однако эта книга не была бы книгой об эпигенетике, если бы не разъясняла, что такое метильные группы, гистоновый код и мир РНК, так как этими вопросами по самой грубой оценке занимается 95 % эпигенетиков.

Метильные группы — задвижки на ДНК

Ах, насколько простой и наглядной была биология в прежние времена, когда речь шла о пчелках и цветочках и о том, как упорядочить и описать многообразие живой природы! Сегодня специалистов волнуют такие сложные вещи, как изучение мозга, системная биология или молекулярная генетика.

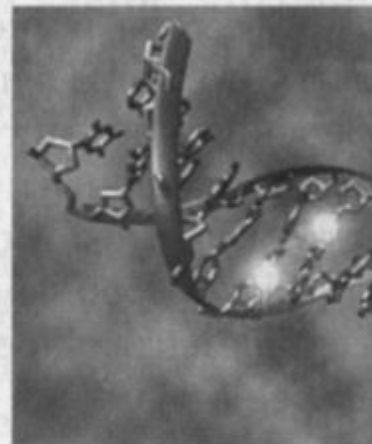
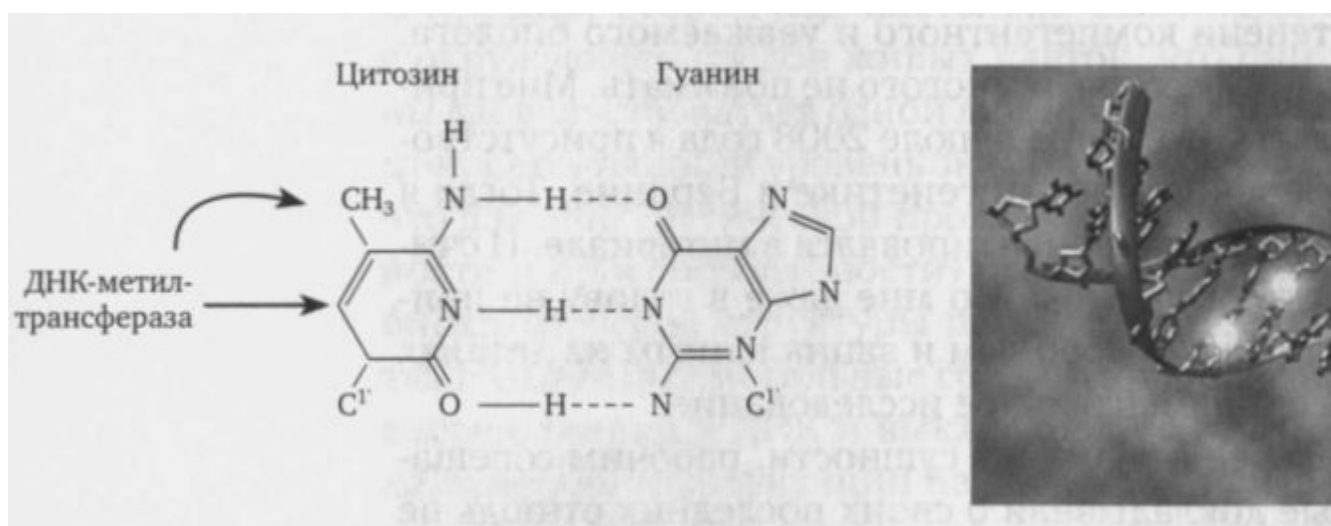
Даже биолог с научной степенью, вроде меня, например, может сидеть в зале, с интересом слушая доклад в высшей степени компетентного и уважаемого биолога, как правило профессора, и многого не понимать. Мне пришлось пережить это, когда в июле 2008 года я присутствовал на конференции по эпигенетике в Берлине. Тогда я уже довольно хорошо ориентировался в материале. И считал себя почти экспертом. Но мне даже в голову не приходило, насколько подробным и заикленным на деталях может быть фундаментальное исследование.

Эта конференция была, в сущности, рабочим совещанием. Ученые докладывали о своих последних отнюдь не самых сенсационных результатах, надеясь тем самым хоть немного поспособствовать развитию дисциплины в целом. С подобными докладами дело обстоит точно так же, как со специальной литературой. На одну публикацию, привлекающую внимание журналистов, приходится несколько тысяч других, не настолько интересных для публики, однако развитие науки без них невозможно. Только повседневная кропотливая, на первый взгляд почти бессмысленная работа создает основу для драгоценных значимых результатов, которые позволяют целой научной отрасли совершить внезапный скачок вперед.

Итак, в Берлине ведущие эпигенетики Европы представляли свои новейшие достижения. Все они — очень милые люди, и в перерывах между заседаниями эти ученые прекрасно смогли объяснить мне, над чем работают. Но их доклады были посвящены лишь небольшим фрагментам этой работы. Некоторые оказались настолько специальными, что я не смог их понять.

Я чуть было не бросил работу над книгой, но потом некоторые ученые, смущенно улыбаясь, признались мне, что из докладов своих коллег сами поняли лишь отдельные места. В наше время ученые выносят из таких заседаний лишь то, что могут использовать в своей собственной работе. А уж научно-популярная книга вполне может ограничиться тем, что читатель должен знать непременно, дабы получить представление о предмете и включиться в увлекательный ход рассуждений.

Так что придется немного заняться биохимией. Но не более, чем это необходимо.



Метилирование ДНК. Слева — основания цитозин и гуанин всегда вместе образуют ступеньку в молекуле ДНК, так как атомы водорода (H) каждого из оснований притягивают их друг к другу (водородные мостики). Фермент ДНК-метилтрансфераза (DNMT) связывается с цитозином, когда хочет прикрепить метильную группу (CH₃). Справа — модель метилированного участка ДНК. Метилирование приводит к тому, что наследственную информацию на этом участке прочитать невозможно.

Темой нескольких берлинских докладов были вещества под названием ДНК-метилтрансферазы (сокращенно DNMT). Известно 4 типа ДНК-метилтрансфераз. Название позволительно забыть, но функция этих веществ настолько важна, что ее стоит запомнить: ДНК-метилтрансферазы встраивают в наследственное вещество крохотные, но чрезвычайно действенные задвижки и таким образом выключают гены. Следовательно, они имеют право решать, какие белки клетка синтезирует, а какие нет.

Задвижки — это метильные группы, то есть простейшие химические структуры, состоящие из одного атома углерода и трех атомов водорода. При необходимости ДНК-метилтрансферазы прочно прикрепляют эти группы к одной из букв генного текста, точнее — к основанию цитозин. Если этот цитозин, как выражаются химики, «метилирован», то считывающие генный текст белки не смогут присоединиться к двойной спирали ДНК. Соответствующий ген выключен.

В клетках млекопитающих такими задвижками снабжены больше двух третей соответствующих участков. Речь идет лишь о тех местах, где наблюдается большое количество пар цитозиновых оснований, расположенных на обеих нитях ДНК с некоторым смещением относительно друг друга. Это происходит, когда основания цитозин и гуанин, вместе образующие ступеньку ДНК, часто чередуются (CpG-острова). Тогда генный текст одной цепочки выглядит так: CGCGCG, а другой — так: GCGCGC. В этом случае ДНК метилирована по обоим цепочкам. Благодаря этому хитрому механизму клетка при делении передаст по наследству обоим своим дочкам модель метилирования собственной ДНК. То есть каждая дочка наследует, как описано выше, одну из двух материнских цепочек ДНК. Если бы метилирована была лишь одна цепочка, какая-то из дочерних клеток не получила бы эту информацию, а выключенные гены вновь были бы активированы.

Модель метилирования соответствует типу клетки и четко определяет, что клетка может, а что — нет. В оплодотворенной яйцеклетке метилирование практически отсутствует, поскольку из нее развиваются все типы соматических клеток. Только когда миллиарды дочерних клеток разделяются по назначению, ДНК-метилтрансферазы встраивают одну задвижку за другой.

Как именно это происходит, пока не изучено. Однако бременский биохимик и специалист по ДНК-метилтрансферазам Альберт Йельч предполагает, что клетка отключает те участки ДНК, которые ей в данный момент не нужны. «Идея заключается в том, что модели метилирования стабилизируют и фиксируют активность генома, — говорит ученый. — Если тот или иной ген был активирован, он и дальше будет настроен на активность».

Например, этот простой принцип объясняет, почему эмбриональная клетка в будущей кожной ткани сама программируется как клетка кожи и передает эту программу по наследству своим дочкам, так что впоследствии из нее могут получаться только клетки кожи. Естественно, любая еще не дифференцированная клетка по этой модели может развиваться в любой вид ткани. Решающее значение имеют при этом сигналы организма, активизирующие определенную программу внутри клетки. В заключение метильные группы обеспечивают клетке долгосрочное запоминание этой программы.

Так вкратце можно описать то, что эпигенетики понимают под «клеточной памятью». Эпигенетическая программа замораживает модели активации генов и таким образом запоминает информацию. Данный принцип также позволяет объяснить, почему на геном влияют не только программы биологического развития, но и повседневные внешние воздействия. Последние посредством биохимических сигналов организма тоже могут побудить клетки считывать или подавлять гены, тем самым предоставляя метилтрансферазам возможность встраивать в ДНК новые задвижки.

Гистоновый код: искусство упаковки с хвостами

Разумеется, на берлинской конференции по эпигенетике я узнал много нового. Даже из докладов. Например, мне стало известно, что у многих белков есть хвост. У некоторых даже два. Это, разумеется, не отросток позвоночника, как у мышей или кошек, а конец или начало цепочки, из которой состоит белок. Хвост торчит из конструкции, получившейся в результате синтеза молекулы.

Конечно, можно посчитать, что природа пошутила, снабдив некоторые из своих кирпичиков хвостами. Однако в природе практически все имеет смысл, вот и хвосты белков не исключение — они играют решающую роль в программировании наследственного материала. Чтобы объяснить это нагляднее, мне придется уменьшиться в миллион раз и совершить путешествие в невообразимо миниатюрный наномир соматических клеток.

Внутри клетки кипит жизнь: там есть белковые фабрики, электростанции, клеточный скелет, множество снующих туда-сюда молекул-медиаторов и молекул-транспортёров, а также многое другое. Но в центре действия — неподвижное клеточное ядро, толстое и круглое, словно пчелиная матка в улье. Размер ядра — одна сотая миллиметра, и это самая крупная часть клетки. Через одну из многочисленных пор я попадаю внутрь ядра. Обычно этим путем наружу проникает транспортная РНК. Она доставляет на белковые фабрики считанные с ДНК «монтажные схемы».

У меня перехватывает дыхание: внутри ядра тоже повсюду снуют белки, оседающие в разных местах тонюсенькой ниточки. Белки участвуют в считывании генетического кода, а ниточка — не что иное, как одна из 46 молекул ДНК — хромосом, содержащих этот код. Толщина хромосомы — всего 0,3 нанометра, то есть треть одной миллионной миллиметра, зато длина ДНК в совокупности составляет легендарные два метра.

Если бы эти нити по всей своей длине беспорядочно переплетались, воцарился бы хаос. (Попробуйте-ка уложить два метра ниток в коробочку размером с клеточное ядро.) К счастью, существуют структуры, отвечающие за порядок: я вижу округлые образования из нескольких белков, на которые ДНК наматывается, словно кабель на барабан. Одновременно множество подобных барабанов связываются в цепочку, напоминающую жемчужное ожерелье.

Издали это ожерелье выглядит очень изящно. И неудивительно, ведь поперечник нити — всего одиннадцать миллионных миллиметра. Но в некоторых местах заметны утолщения. Я подхожу поближе и обнаруживаю, что именно там барабаны вместе с нитью ДНК делают еще один виток. На этот раз они образуют спираль. В результате нить еще раз заметно укорачивается и утолщается, образуя 30-нанометровую фибриллу.

Это спирально закрученное переплетение белков и ДНК теперь в сто раз толще изначального наследственного вещества. Биологи называют такое переплетение хроматином — независимо от того, насколько плотно оно упаковано. В сильно скрученном состоянии оно

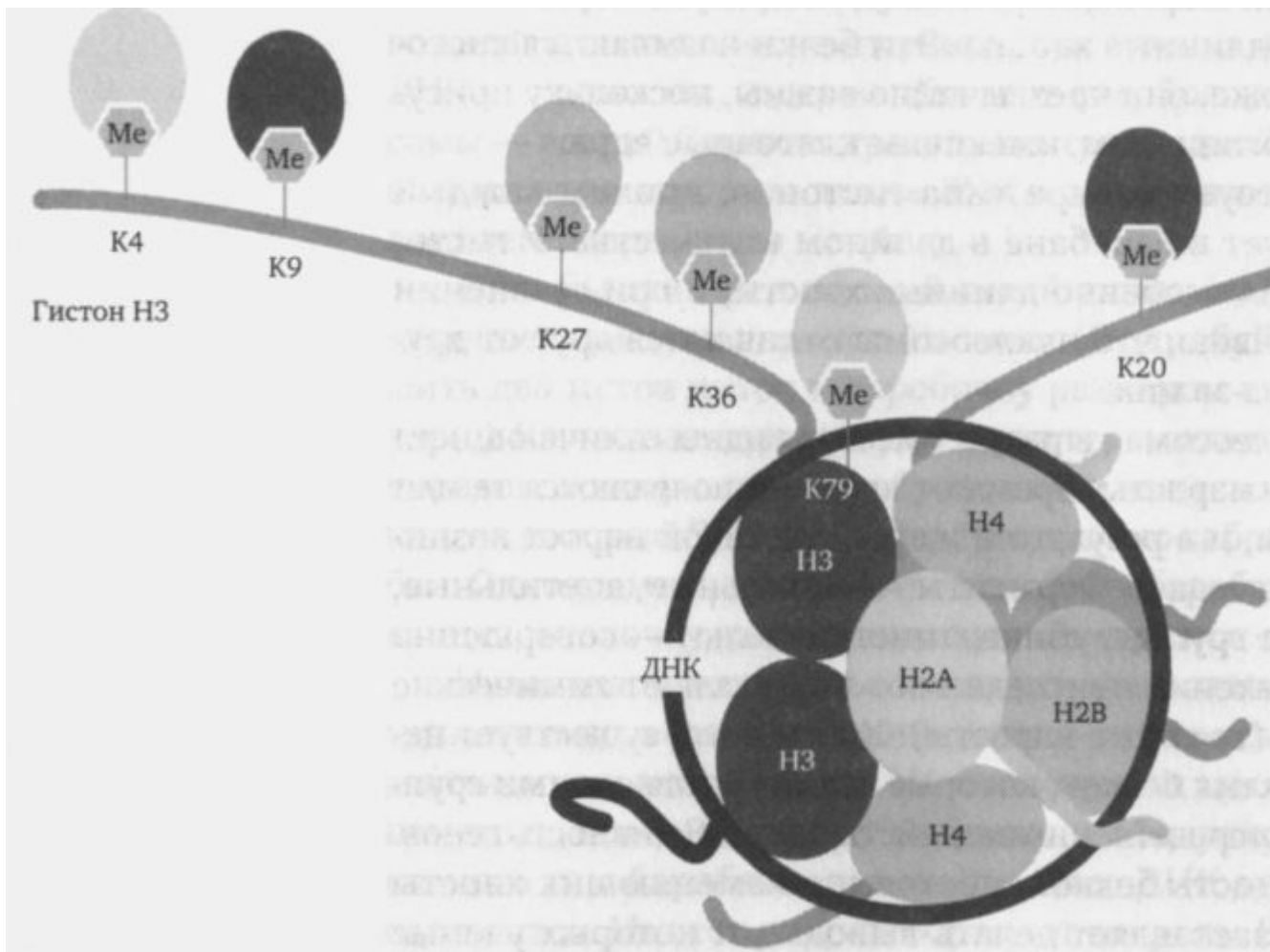
называется гетерохроматином. Когда клетка находится в процессе деления, например, если ткань, в которую она входит, должна расти, гетерохроматин скручивается особенно плотно, чтобы отдельные хромосомы могли распутаться и распределиться по дочерним клеткам. Вернемся к многочисленным барабанам, на которые нить ДНК во многих местах наматывается в два-три оборота. Эти так называемые нуклеосомы на первый взгляд одинаковы. Они состоят из восьми шаровидных белков, из которых торчат более или менее длинные хвосты. Эти белки называются гистонами. Похоже, они чрезвычайно важны, поскольку присущи всем организмам, имеющим клеточные ядра.

Существует четыре типа гистонов, причем каждый присутствует в барабане в двойном количестве. У гистонов H3 и H4 особенно длинные хвосты, и при сравнении я обнаруживаю, что нуклеосомы отличаются друг от друга только из-за них.

На нуклеосомах в разных местах видны отличающиеся по размеру наросты. Время от времени появляются те или иные белки, и в результате их работы такой нарост возникает или исчезает. Ферменты — метильные, ацетильные, фосфатные группы, убиквитиновые белки — совершенно целенаправленно присоединяют или удаляют химические структуры (те самые наросты). Кроме того, существует целый ряд малых белков, которые связываются с этими группами и непосредственно воздействуют на активность генов.

Активность белков, постоянно изменяющих хвосты гистонов, заставляет делать выводы, от которых ученые отказывались всего 15 лет назад. Теперь это общепризнанное мнение: благодаря изменчивости гистоновых хвостов эпигенетический код может оказывать удивительно детальное, тонко дифференцированное и многоаспектное влияние на назначение и свойства клетки.

Заклинание звучит так: модификация гистонов. В зависимости от того, какой нарост и какой малый белок присоединяются к тому или иному участку хвоста, пространственная структура гистона строго определенным образом меняется. В результате нить ДНК либо плотнее, либо свободнее прилегает к барабану, так что ряду дополнительных белков, выполняющих важные функции, легче или труднее к ней присоединиться.



Модификация гистонов. Нуклеосома, на которую наматывается нить ДНК, состоит из восьми гистонов. На разных участках хвостов гистонов H3 и H4 ферменты могут прикреплять и снова удалять метильные группы. К метильным группам присоединяются малые белки, влияющие на генную регуляцию. Так как аналогичные процессы происходят и с другими химическими группами, у клетки множество возможностей варьировать активность того или иного участка ДНК.

Например, при помощи фермента клетка удаляет в одном месте или присоединяет в другом какое-либо химическое соединение, вследствие чего ДНК еще плотнее наматывается на свой «барaban». Это мгновенно выключает гены на данном участке. Но может случиться и так, что нить ДНК распускает кольца или вообще сматывается с катушки, что при определенных условиях сразу открывает целые группы генов для считывания, а следовательно, и для активации.

Одновременно нуклеосомы могут распадаться на составные части, чтобы снова собраться в катушку в совершенно другом участке генома. При этом они наматывают какой-либо участок ДНК особенно плотно и деактивируют его. Похоже, помимо этого структура нуклеосомы определяет, на каких именно участках хроматин уплотняется до состояния гетерохроматина. Там гены не считываются ни при каких условиях.

Белковые структуры, расположенные вокруг ДНК, «гораздо динамичнее, чем мы предполагали раньше», считает Стивен Хеникофф из Высшей медицинской школы имени Говарда (Сизтл, США). По его словам, хвостатые белки образуют в наследственном материале настоящий гистоновый код. Пока еще точно не известно, как именно протекают все эти процессы, но совершенно очевидно: гистоновый код позволяет каждой клетке

выбирать одну из множества различных программ генной регуляции, а также создавать новые программы и сохранять их на ближайшее будущее.

В клеточном ядре очень много нуклеосом. Каждая из них выполняет отдельную крохотную задачу — контролирует обвивающийся вокруг нее участок ДНК длиной примерно в 150 генных букв. Но все вместе нуклеосомы помогают работе клетки. Без потрясающей изменчивости крохотных белковых барабанов клетки не смогли бы правильно прочитать свой генетический код, не говоря уже о правильном упорядочении и осмысленном использовании информации.

«Если ДНК — единица хранения генетической информации, то нуклеосома представляет собой единицу хранения эпигенетической информации; она способна реагировать на сигналы из окружающей среды и влиять на способ функционирования генов», — уверен Томас Йенувайн из Фрайбурга.

Мир РНК

Когда Ханс Йорнваль, секретарь стокгольмского Нобелевского комитета, 2 октября 2006 года объявил новых лауреатов этой премии по медицине, по залу прокатился ропот. Такого решения ожидали немногие зрители: лауреатами оказались двое активных ученых лет по сорок с небольшим, чьи важнейшие публикации появились за восемь лет до того. Обычно награждают более заслуженных специалистов.

Тем не менее, по мнению большинства коллег, американцы Эндрю Файер из Стэнфордского университета (Калифорния) и Крейг Мелло из Медицинской школы Массачусетского университета получили высшее признание в своей области совершенно заслуженно. Все-таки они открыли абсолютно неизвестный до этого метод контроля активности генов — так называемую РНК-интерференцию.

РНК — сокращенное название рибонуклеиновой кислоты. Так называется младшая и чрезвычайно разносторонняя сестра ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Молекулы РНК по химической структуре почти не отличаются от ДНК, но состоят из значительно более коротких цепочек нуклеотидов и менее устойчивы к изменениям. Они выполняли роль наследственного материала первых живых организмов на Земле, а простые вирусы по-прежнему используют их в этих целях.

Все виды РНК в основном имеют четко разграниченные функции и чрезвычайно важны для биохимии клетки. В отличие от ДНК они могут состоять не из двух цепочек с попарно связанными основаниями, но из одной нити с открытыми основаниями, а порой имеют форму петли. Ввиду многообразия молекул РНК биологи благоговейно говорят о целом мире РНК, который исследован еще далеко не полностью. Самые важные представители этого мира — уже упоминавшиеся матричные (информационные) и транспортные РНК. Появились и новые звезды — микро-РНК.

До открытия Файера и Мелло последних считали побочным продуктом, своего рода информационными РНК без информации, которые образуются, когда считывающие белки по ошибке переводят какой-нибудь участок мусорной ДНК в информационную РНК. Сегодня уже известно, что этот процесс происходит не случайно, а соответствующие участки ДНК — вовсе не мусор. Скорее они представляют собой третью важную систему переключателей эпигенетического кода.

Сначала клетка синтезирует две зеркальные нити микро-РНК, которые объединяются в так называемую двухцепочечную РНК. Эти молекулы, напоминающие короткую веревочную лестницу, выглядят точно так же, как наследственный материал вторгшихся в клетку вирусов, стремящихся размножиться с помощью биохимического аппарата инфицированных клеток и таким образом вызвать болезнь. Клетка борется с РНК таким же способом, как и с вирусами: появляется фермент под названием дайсер (гранулятор) и разбивает их на кусочки длиной от 21 до 27 нуклеотидов.

Большинство таких фрагментов уничтожаются клеткой. Но некоторые соединяются с мультибелковым комплексом RISC,^[4] который спасает их от уничтожения. Затем эти соединения отправляются на поиски подходящей им матричной РНК. Последняя в значительной степени идентична одной из цепочек исходной микро-РНК, а потому в ней где-то обязательно найдется участок, парный одному из многих получившихся фрагментов. Как только нужная молекула обнаруживается, она приклеивается к соответствующему фрагменту РНК, как бедная муха к липучке. В заключение по-прежнему присоединенный к фрагменту RISC осуществляет быструю расправу — он превращает матричную РНК в кучку нуклеотидного мусора, который мгновенно собирают и перерабатывают пустые транспортные РНК.

Теперь клетка не может синтезировать белок, закодированный в матричной РНК. Соответствующий ген молчит, хотя на уровне ДНК постоянно происходит его считывание.

Но и это еще не все. С помощью своих микро-РНК клетка может не только запустить или остановить синтез того или иного белка, как она это делает при помощи других эпигенетических переключателей. Клетка способна также немного подавить активность гена. Чем больше липучек она выкладывает против конкретной матричной РНК, тем меньше соответствующих ей закодированных молекул достигает цели и тем меньше конкретного белка будет синтезировано.

Крейг Мелло и Эндрю Файер назвали этот механизм генной регуляции РНК-интерференцией, потому что в ходе процесса две отвечающие друг другу молекулы — матричная РНК и микро-РНК — выключают друг друга точно так же, как во время физической интерференции взаимно ослабляются встречные волны. Исследователи выявили этот принцип в результате опыта: они вводили круглым червям двухцепочечные РНК и установили, что после этого синтез определенных белков идет на убыль.

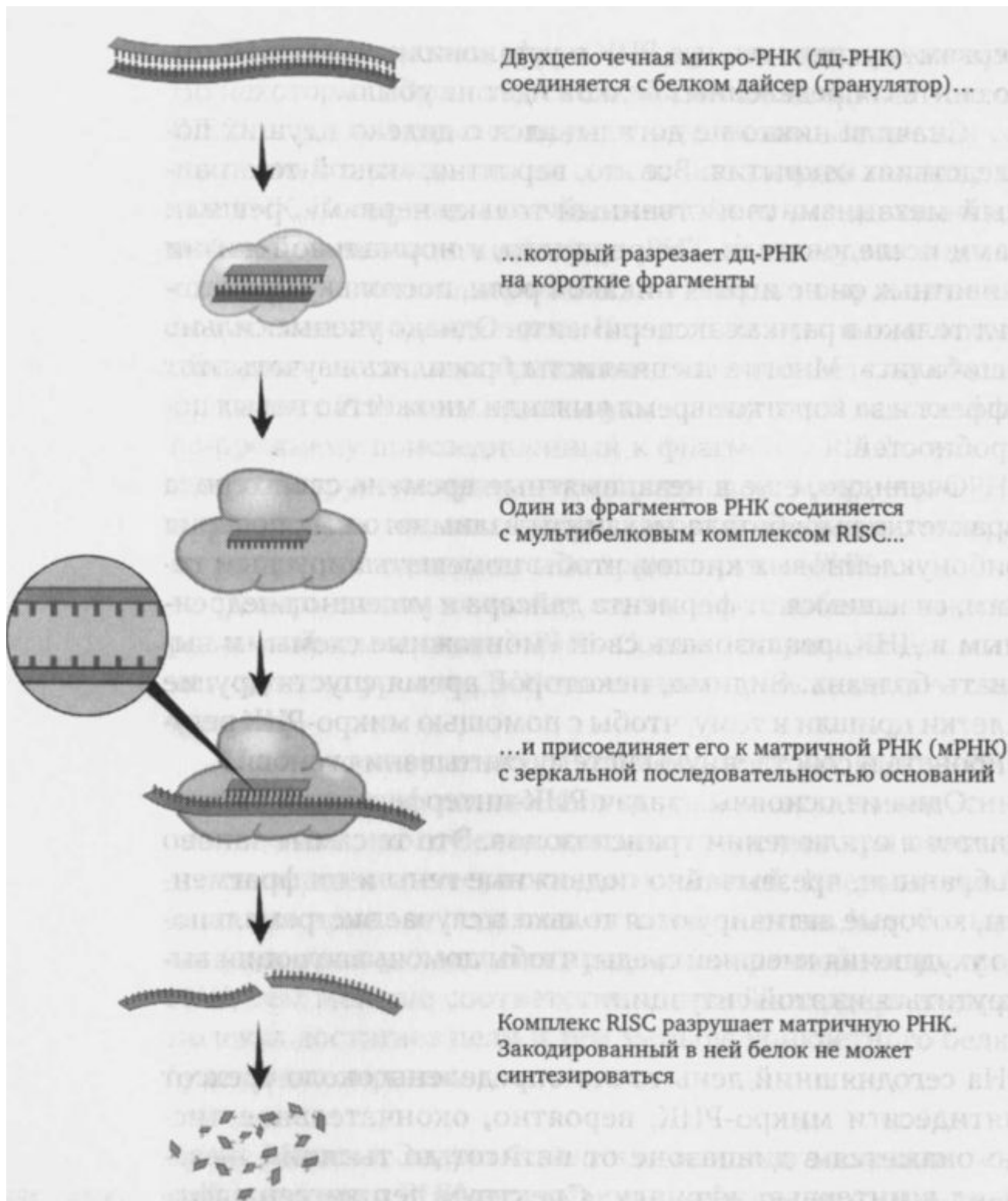
Сначала никто не догадывался о далеко идущих последствиях открытия. Все это, вероятно, «какой-то странный механизм, свойственный только червям», решили сами исследователи. Скорее всего, в нормальной жизни животных он не играет никакой роли, поскольку происходит только в рамках эксперимента. Однако ученые сильно ошибались. Многие специалисты бросились изучать этот эффект и за короткое время выявили множество новых подробностей.

Очевидно, еще в незапамятные времена своего рода пра-клетка выработала механизм взаимного выключения рибонуклеиновых кислот, чтобы помешать вирусным генам, спасшимся от фермента дайсера и успешно внедренным в ДНК, реализовать свои «монтажные схемы» и вызвать болезнь. Видимо, некоторое время спустя другие клетки пришли к тому, чтобы с помощью микро-РНК регулировать и собственную систему считывания генов.

Одна из основных задач РНК-интерференции заключается в отключении транспозонов. Это те самые заново собранные, чрезвычайно подвижные гены и их фрагменты, которые

активируются только в случае экстремального ухудшения внешней среды, чтобы помочь эволюции выкрутиться из этой ситуации.

«На сегодняшний день точно определены около трехсот пятидесяти микро-РНК, вероятно, окончательное число окажется в диапазоне от пятисот до тысячи», — заявил в интервью журналу «Спектрум дер виссеншафт» («Спектр науки») немецкий биохимик Томас Тушь из Рокфеллеровского университета (Нью-Йорк), один из ведущих исследователей РНК-интерференции в мире. Помимо прочего Тушь обнаружил, что выключатели из рибонуклеиновой кислоты есть и в человеческих клетках.



РНК-интерференция. Геном содержит не только гены, но и коды для микро-РНК. С помощью ферментов они разрушают соответствующие им матричные РНК и таким образом блокируют перевод гена в белок.

Сегодня уже известно, что принцип РНК-интерференции работает практически во всех живых организмах. А самые последние результаты свидетельствуют, что мир РНК куда важнее и разнообразнее, чем предполагалось. Выяснилось, что малые РНК служат также следопытами, указывая белкам вокруг ДНК те места, которые следует надежно блокировать

или перепрограммировать. «Есть основания полагать, что РНК могут выполнять функцию якоря для различных белков, присоединяющих к хроматину метильные или ацетильные группы или снова удаляющих их», — разъясняет швейцарский эпигенетик Ренато Паро.

Происходит следующее: некоторые фрагменты микро-РНК попадают обратно в клеточное ядро и становятся великими устройствами эпигенома. Отрезки РНК уверенно и точно присоединяются к определенным участкам ДНК, прежде всего к своим зеркальным копиям. Причем эти удалцы тянут за собой на буксире специальные белки, побуждающие наследственное вещество, например, свернуться в клубок — деактивированный, плотно упакованный гетерохроматин. Таким образом они могут на долгое время отключать целые участки ДНК.

Томас Тушль считает, что микро-РНК способны и на большее. Вероятно, они — «важный фактор возникновения различных заболеваний». «Перспективная цель» его собственного исследования — «изобразить карту микро-РНК во всем геноме, для всех здоровых и больных тканей, и определить их функции».

В системе РНК-интерференции Тушля особенно вдохновляет то, что, наряду с метилированием ДНК и гистоновым кодом, обнаружен третий путь воздействия внешних факторов на активность генов. «Возникает вопрос, нельзя ли объяснить большую часть генетических заболеваний через процесс регуляции и можно ли как-то управлять ими, — говорит ученый. Звучит сложно, но исследователь поясняет на примере: — Гипотеза такова: возможно, чтобы добиться небольшого, но действенного изменения модели активации гена против депрессии, достаточно регулярно заниматься спортом, стабилизируя уровень дофамина, ведь это вещество — важный фактор в лечении депрессии».

Этот пример возвращает нас к главному посылу науки о втором коде: тот, кто начинает жить по-новому, меняет свой обмен веществ и гормональную систему. А эти перемены оказывают долговременное воздействие на модели метилирования, модификации гистонов и микро-РНК, что, в свою очередь, может благотворно повлиять на тело и психику. Кстати, тот факт, что физическая активность часто уменьшает депрессию, уже доказан во многих научных работах. Эпигенетика позволяет объяснить подобные положительные эффекты, наступающие в результате изменения образа жизни.

2

Влияние окружающей среды: почему у нас есть власть над собственным геномом

Метаморфоза

Когда мне было 13 или 14 лет, я принес в детскую биологическое чудо. На соседской живой изгороди я нашел гусеницу бражника сиреневого. Она была толстой и мясистой, чуть длиннее моего среднего пальца, и отливала насыщенным светло-зеленым цветом. По бокам у нее были типичные фиолетово-белые косые полосы, а на хвостовом конце — угрожающий на вид, но безобидный на деле рог, который есть у всех гусениц бражников.

Я посадил насекомое в террариум и следил за тем, чтобы у него не было недостатка в свежих листьях бирючины. Гусеница росла, росла и приблизительно через две недели стала длинной (почти с мою ладонь) и жутко толстой. Я уже привык к ее круглой приплюснутой голове с большими глазами, но однажды осенним вечером она зарылась в землю. Там она превратилась в какую-то твердую, на вид неживую, коричневую штуку со складками на

концах. Это странное создание больше походило на какой-нибудь экзотический орех, чем на ярко-зеленую личинку насекомого. Нужно было очень внимательно присматриваться, чтобы заметить на чуть более мягких, гладких боках медленную, довольно ритмичную пульсацию. Единственный признак жизни.

Гусеница бражника окуклилась. Она продолжала жить, совсем не нуждаясь в пище. Внешне она казалась совершенно безжизненной, но внутри происходили невероятные изменения: чудесное превращение гусеницы в бабочку. Весь ее организм перестраивался. Исчезли роги и ложноножки, и как будто из ничего появились крылья, волоски, ножки и усики. Нервная система сформировалась заново, связала чрезвычайно развитые органы чувств с гораздо более сложным мозгом, а его, в свою очередь, с мышцами и органами в остальном теле.

В таком виде моя гусеница перезимовала. Я следил за тем, чтобы земля была влажной, — больше я ничего не мог сделать. А затем весенним утром свершилось чудо: проснувшись, я подошел к террариуму и увидел огромную бабочку — изящное серо-коричневое создание, украшенное щегольским и одновременно скромным рисунком из черных и розовых полос, с длинными грациозно расставленными усиками в черно-белую полоску. Когда позднее, в своей второй жизни, бражник, быстро взмахивая крыльями, зависал над цветком, подобно колибри, он вытягивал свой невероятно длинный сосущий хоботок, погружал его глубоко в чашечку цветка и как будто через соломинку пил нектар. Это существо великолепно владело искусством полета, оно было безукоризненно согласованным организмом, настоящим чудом природы.

Трудно поверить, что высокоспециализированные органы движения, чувственного восприятия и питания, даже план строения нервной и двигательной систем уже были заложены в той гусенице, которая казалась все-таки довольно примитивной. Простое червеобразное создание, умевшее лишь ползать и есть, в каждой своей клетке имело тот же набор генов, что и это великолепное существо, демонстрирующее неповторимое искусство полета и столь совершенно приспособленное к своему образу жизни.

Изменились лишь эпигенетические программы. За одну зиму в миллиардах клеточных ядер свершилась стремительная перестройка — трансформировались метильные и ацетильные группы, изменилась форма гистонов, выстроились РНК. После этого почти каждая клетка получила новую функцию — стала синтезировать совершенно новый набор белков, приобрела абсолютно иной образ.

Великим чудом метаморфозы бражник обязан не столько геному, сколько способности самым радикальным образом реорганизовать этот геном практически во всем организме. Превращение гусеницы в бабочку — настоящий шедевр эпигенетической системы.

Когда ученые стали лучше разбираться в подоплеке таких процессов, они поняли: судьба клетки определяется совместными усилиями эпигенома и генома. Генетическая и эпигенетическая информация хранится в молекулярной смеси, состоящей из ДНК и окружающих ее многочисленных разнообразных белков. Геном и белки функционируют как одна огромная библиотека: ДНК содержит тексты, а эпигенетические структуры выполняют функции библиотекарей, каталогов и указателей, распоряжающихся информацией и упорядочивающих ее.

Итак, в ДНК каждой клетки бражника содержатся генетические коды гусеницы и бабочки. А какую «монтажную схему» в конце концов выбрать, клетка решает с помощью своего второго, эпигенетического кода.

Эти знания заставляют задуматься: может быть, наше наследственное вещество тоже содержит гораздо больше, чем мы обычно из него извлекаем? Это вовсе не означает, что мы можем превратиться в бабочку. Но ни в коем случае нельзя недооценивать выгоду, которую можно извлечь из второго кода путем серьезного изменения образа жизни.

Эпигенетика дарит надежду, что и мы можем преобразиться, что у нас есть власть над собственным геномом. По всей вероятности, в генах большинства людей заключен потенциал здоровой долгой жизни и обаятельной личности. Нужно только найти способ разбудить его.

«Королевское желе» и его действие

Бабочка и гусеница демонстрируют, насколько огромным может быть различие между эпигенетическими программами. И все же факторы, запускающие изменения эпигенома клетки, часто весьма незначительны. Нагляднее всего — пример развития медоносных пчел. Самки появляются из яиц не как рабочие пчелы или матки, а как совершенно одинаковые личинки. На самом деле к этому моменту еще не решено, какая особь спустя время станет плодовой и будет царить в улье, а какая не сможет откладывать яйца и всю жизнь посвятит уходу за личинками, обороне, строительным работам и сбору пропитания. Поначалу все женские личинки обладают генетическим потенциалом пчелиной матки.

Решение принимается через три дня после вылупления. До этого момента рабочие пчелы-няньки кормят каждого белого червячка в бесчисленных сотах легендарным секретом, выделяемым их верхнечелюстными железами, — маточным молочком, называемым также «королевским желе»^[51]. Но затем поведение няnek меняется, и это имеет далеко идущие последствия. Для большинства личинок часть корма заменяется пыльцой и нектаром. За незначительным исключением. Его составляют те личинки, которые — по той или иной причине — избраны, чтобы стать матками и образовать новый рой. Вплоть до окукливания пчелы-няньки дают им самое лучшее, что у них есть, — маточное молочко.

Вещество, превращающее личинку в матку, состоит в основном из сахара и воды. Помимо этого оно содержит белки, аминокислоты, ряд витаминов группы В, например тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), никотиновую и фолиевую кислоты, а также несколько микроэлементов. Правда, до сих пор не известно, какой именно компонент маточного молочка запускает процесс развития будущей продолжательницы рода — одно пока еще не установленное вещество или же особая композиция всей смеси.

Однако начиная с 2008 года биологам известно, что в этом деле замешана эпигенетика. Группа австралийских исследователей под руководством Роберта Кухарски и Рышарда Малешка из Канберрского университета превращала личинок в пчелиных маток вообще без маточного молочка. Они манипулировали моделью метильных групп на ДНК, определяющей, какой ген включить, а какой выключить.

Для этого у некоторых личинок исследователи уменьшили количество фермента ДНК-метилтрансферазы-3 (DNMT-3), который прикрепляет метильные группы к ДНК, и таким образом — степень метилирования наследственного материала. (Кстати, они использовали технику РНК-интерференции.) Больше двух третей особей превратились в маток, хотя их кормили точно так же, как будущих рабочих пчел. Видимо, маточное молочко каким-то образом мешает метильным группам выключать гены, по причине которых личинка превращается в матку. Это предположение было подтверждено и в результате подробной расшифровки пчелиного генома: в клеточных ядрах маток к ДНК было прикреплено значительно меньше метильных групп, чем у рабочих пчел. Следовательно, больше генов было доступно для считывания.

«Наше исследование показывает, что метилирование ДНК — ключевой компонент эпигенетической сети, управляющей репродуктивным разделением функций медоносных пчел», — считают ученые. Попутно, как надеются исследователи, найден надежный способ выращивания пчелиных маток на случай вымирания целых популяций из-за пчелиных болезней — генно-инженерное отключение фермента DNMT-3.

Особенно важным представляется австралийцам теоретическое значение их исследования: эпигенетический контроль развития пчелиных маток — одно из лучших до сих пор обнаруженных свидетельств, что питание организма может перепрограммировать его геном.

Не исключено, что речь идет лишь об одном компоненте питания, способном изменить жизненную ориентацию такого высокоразвитого организма, как пчела. Усвоенный в нужный момент, этот компонент помогает определить, какая из двух принципиально различных эпигенетических программ будет реализоваться на протяжении всей жизни организма.

Вероятно для нас, людей, судьба пчел — однозначная рекомендация уделять еще больше внимания здоровому питанию. Кто знает, как пища влияет на наши эпигеномы? Не стоит, впрочем, набрасываться на маточное молочко, хотя это вещество доступно в качестве пищевой добавки. К сожалению, до сих пор не сделан биохимический анализ «королевского желе». «Но в его биологической активности нет никаких сомнений», — полагает Рышард Малешка. Между прочим, у нас тоже есть фермент DNMT-3 — предположительно именно его активность снижается в организме пчелы благодаря маточному молочку. Любопытно, что этого белка нет у большинства прочих насекомых, которые с биологической точки зрения должны быть гораздо ближе к пчелам, чем люди.

Долины жизненного ландшафта

Джеймс Дьюи Уотсон и Фрэнсис Гэри Комптон Крик — эти имена известны сегодня каждому школьнику. Американцу Уотсону было всего 25, а Крику — 36 лет, когда 25 апреля 1953 года они опубликовали свою скромную статью. Она вышла в научном журнале «Нейчур» и называлась «Молекулярная структура нуклеиновых кислот». Ее содержание изменило мир.

«Мы хотим предложить модель структуры соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), — так начинают биохимики свою статью. А вслед за этим формулируют предмет исследований генетики на ближайшие полвека: — Эта структура обладает новыми свойствами, представляющими интерес для биологии».

Ученые разгадали великую загадку: как выглядит молекула, содержащая «монтажные схемы» всех биохимических элементов живого существа и передающая информацию его потомкам. Модель двойной спирали столь элегантна и убедительна, что ее сразу признали почти все ученые. Молекулярные биологи во всем мире начали изучать детали механизма наследования клеток. Они выясняли, как молекулы ДНК делятся и размножаются, как клетка переводит свой базовый код в белки и многое другое.

Расцвет генетики продолжался ровно пятьдесят лет. Последние тайны нашей ДНК ученые раскрывают в рамках проекта «Геном человека», завершеного в 2003 году, — проекта, который Клинтон, Вентер и Коллинз превозносили еще за три года до этого. В тот период большинство молекулярных биологов обратили свою энергию на достижение великой цели — расшифровку «книги жизни». Они не прислушивались ни к новым идеям, ни к особым мнениям, ни уж тем более — к теориям предшественников, не имевших ни малейшего понятия о ДНК.

Поэтому почти забылось имя еще одного прекрасного генетика из Великобритании — Конрада Хэла Уоддингтона, родившегося в 1905 году в Ившеме и скончавшегося в 1975 году в Эдинбурге. Последние годы жизни Уоддингтон возглавлял Институт генетики животных при Эдинбургском университете. Он был одним из ведущих онтогенетиков своего времени. Сегодня о вкладе Уоддингтона в науку напоминает носящая его имя медаль Британского общества онтогенетики.

В 1940-е годы Уоддингтон подробно изучил вопрос, как из оплодотворенной яйцеклетки постепенно развивается сложный организм, состоящий из многочисленных типов клеток. Он одним из первых высказал мысль о том, что биологическое развитие конкретного живого существа предопределено его геномом и, следовательно, — это результат эволюции. Поэтому первые этапы биологического развития протекают в соответствии с четко определенной программой. Но поскольку организм состоит из множества клеток, форма и функция каждой отдельной единицы наряду с ее генетическими факторами определяются также импульсами извне. В частности, толчок важным процессам дают сигнальные вещества других клеток. К этому добавляются различные воздействия окружающей среды.

По мнению британского ученого, в ядре каждой клетки гены, истинный облик которых ему еще не был известен, конкурируют с сигналами извне. Таким образом, окружающая среда — постоянный фактор, определяющий развитие организма в течение всей жизни.

В 1942 году Уоддингтон создал свой самый знаменитый рисунок, наглядно резюмирующий его тезисы, — «эпигенетический ландшафт». Если верить этому рисунку, на протяжении жизни мы словно шары катимся по наклонной местности со многими долинами. Рельеф — изображение нашего генома, долины — множество теоретически возможных эпигеномов. Они, как писал Уоддингтон, «направляют наше развитие в определенное русло».

Мы начинаем свой путь на самом верху и скатываемся сначала по небольшим впадинам, а потом — по глубоким долинам. В отличие от природного ландшафта, здесь с потерей высоты не происходит слияния нескольких малых долин в одну большую, но мы периодически оказываемся на развилках, от которых можно катиться направо или налево.

Поскольку нас постоянно довольно-таки сильно раскачивает, катимся мы, как в слаломе, с одного склона долины на другой. Иногда сила инерции переносит нас через какую-нибудь возвышенность, так что мы оказываемся в соседней долине. Тогда мы неожиданно переходим в другое состояние: наш эпигенетический код меняется.

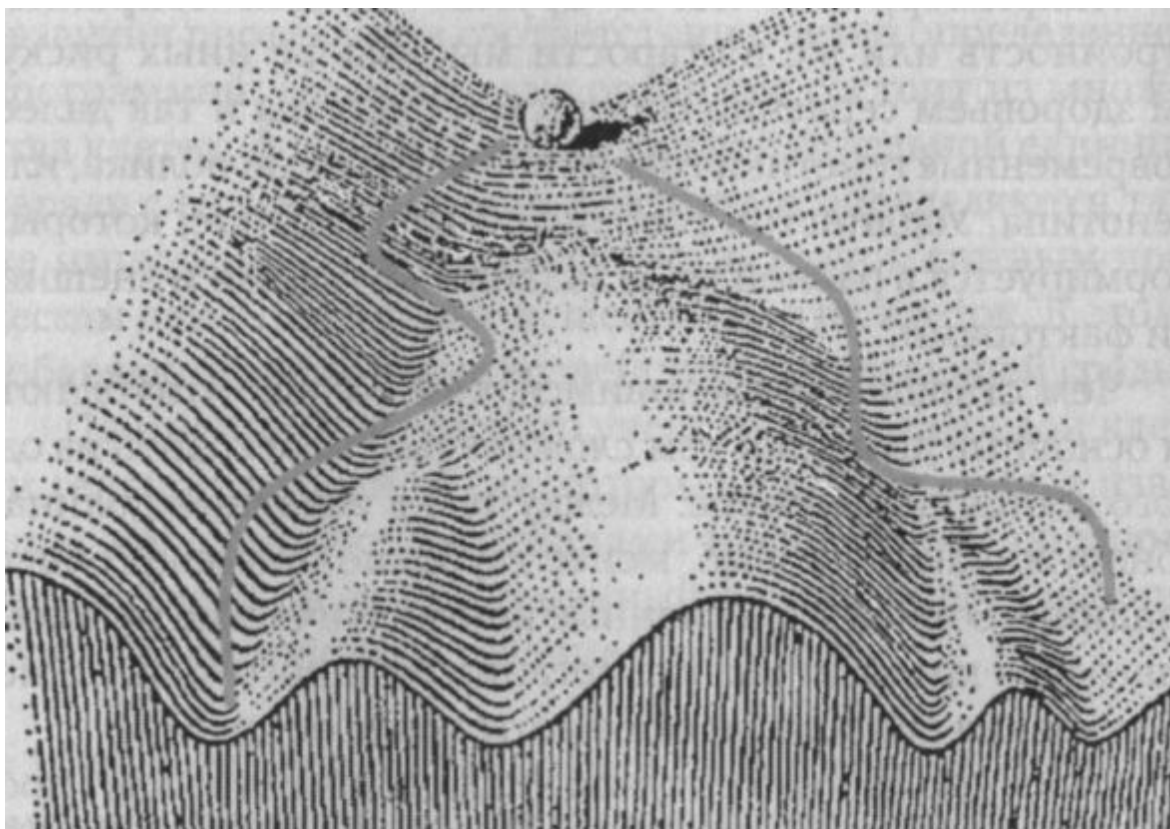
Например, нам легче других удастся сохранить стройность или же в старости мы больше иных рискуем здоровьем сердечно-сосудистой системы и так далее. Современные генетики говорят об изменении облика, или фенотипа, Уоддингтон говорил об эпигенотипе, который формируется в равной мере заданными генами и внешними факторами.

Чем старше мы становимся, тем больше углубляются основные долины и тем сложнее нам переходить из одного состояния в другое. Между тем в основных долинах обнаруживаются новые, менее глубокие промежуточные впадины. Это многочисленные эпигенетические нюансы, благодаря которым разные организмы одного вида по мере старения все больше отличаются друг от друга.

Особенно хорошо рисунок Уоддингтона отражает процессы, происходящие на уровне отдельных клеток (собственно, для этого он и задумывался). Первые дочерние клетки оплодотворенной яйцеклетки стартуют на самой вершине. Они еще могут оказаться в любой из бесчисленных долин, то есть стать клеткой любого типа. Чем ниже дочерние клетки

скатываются по склону — то есть чем дальше продвигается их развитие, — тем уже их выбор и тем меньше у них принципиально различных возможностей для приобретения тех или иных характеристик, или фенотипов.

Внешние факторы обеспечивают извилистость пути клеток-шариков. Они как бы подталкивают их с боков, стараясь сбить с курса. Если толчки достаточно сильные, клетка действительно может перескочить в другую долину, то есть ее эпигеном изменится. От высоты горных хребтов, разделяющих долины, зависит, насколько легко в конкретный момент жизни внешние факторы сумеют запустить ощутимые изменения клетки. Высота показывает, насколько жестко эпигенетические переключатели управляют судьбой клетки.



Эпигентический ландшафт. Конрад Уоддингтон создал этот рисунок, чтобы наглядно показать влияние генов и окружающей среды на развитие живого существа. Эпигенетические программы изображены в виде долин, по которым, словно шар, скатывается стареющий организм. Внешние воздействия отклоняют шар от намеченной траектории, а если они достаточно сильны или приходится на развилку, могут привести к перемещению в другую долину. Тогда организм меняется.

В точке разветвления часто именно внешнее воздействие оказывается решающим для выбора пути — то есть по какой долине покатится клетка, если ее в нужный момент подтолкнуть. Подобные периоды — критические моменты в развитии любой жизни. Именно тогда организм может быть чрезвычайно восприимчив к внешним сигналам. Например, если личинка пчелы в критический период развития получает чистое пчелиное молочко, оно становится необходимым внешним раздражителем, переводящим ее в особую долину и перепрограммирующим ее эпигеном на развитие пчелиной матки. В иной период жизни это изменение питания ни к чему не приведет.

То же и в жизни людей: именно в критические периоды развития множество мелких или несколько крупных событий способны привести к тому, что наш второй код изменится и мы

переместимся в другую «долину жизни». Такими факторами могут стать правильное питание в нужный момент, любовь родителей и забота о малыше, а также тяжелые болезни, отравления, нездоровое питание, насилие над ребенком или другой травматический опыт. Таким способом эпигенетические программы обеспечивают связь между телом, психикой и геномом.

Эпигенетический ландшафт часто встречался мне во время работы над книгой. Многие ученые используют этот рисунок, поскольку он описывает сущность второго кода так наглядно, как никакое другое сравнение. Первым горный массив с шариком показал мне Бернхард Хорстхемке, один из ведущих немецких эпигенетиков. Во время нашей беседы в его лаборатории при Эссенской университетской клинике он неожиданно вскочил и начал искать в компьютере вступительную лекцию для студентов. Читая ее, он регулярно демонстрирует рисунок Уоддингтона, ибо «это изображение совершенно точно выражает суть эпигенетики».

Хорстхемке объясняет: сравнительно простой линейный мир, который состоит из кодов ДНК, соответствующих белков и их функций, слишком одномерен для объяснения многообразия жизни и потенциала изменчивости отдельных организмов. Если бы существовали только гены и ничего кроме генов, у живых организмов вообще не было бы шансов на развитие. «Уоддингтон понял это больше шестидесяти лет назад и всегда старался держать в уме целостную картину, — говорит ученый. — Очень важно, что его и эпигенетику сейчас открывают заново».

В ходе разъяснения эпигенетического ландшафта эссенскому генетику действительно удается всего в трех предложениях обрисовать центральное значение новой науки. «Долины обеспечивают стабильность, — подчеркивает он. — Внешние факторы способствуют изменениям. Следовательно, живые существа представляют собой до известной степени стабильные системы, однако при определенных обстоятельствах они способны быстро меняться». Без молекулярно-биологических информационных кодов вне генов высокоорганизованные живые существа были бы совершенно неспособны к адаптации. Без эпигеномов их жизнь была бы недолгой.

Каждая клетка помнит о своем происхождении

Конраду Уоддингтону мы обязаны не только метафорой эпигенетического ландшафта. В 1942 году он стал, как принято считать, крестным отцом понятия «эпигенетика». Слово «эпигенотип» он впервые употребил уже в 1939-м — в своем «Введении в современную генетику». Так или иначе, британский ученый не изобрел совершенно новое слово, он составил его из двух уже существовавших терминов «генетика» и «эпигенез».

Идея эпигенеза была известна уже в Древней Греции. По этой теории, любой организм развивается из крошечной единицы первичной материи, зачатой родителями. Немецкий натуралист Иоганн Фридрих Блуменбах (1752–1840), один из учителей Александра фон Гумбольдта, был известным приверженцем этой теории. Как мы сегодня знаем, в основе своей она верна. Однако это учение не сразу вытеснило господствовавший тогда преформизм, который, оглядываясь назад, придется признать довольно абсурдным. Преформисты верили, что организм как целое уже содержится либо в яйцеклетке матери, либо в сперматозоиде отца — только он крошечного размера. Ему остается развиваться и увеличиться в размерах.

Блуменбах называл эпигенез также «эпигенетической моделью». Разумеется, Уоддингтон не случайно опирался именно на это понятие. В начале XX века ученые уже гораздо лучше

представляли себе физиологические процессы, управляющие физическими и психическими функциями живого существа. Они знали о клеточных ядрах, хромосомах, генах и об основных механизмах наследования. Немецкий биолог Ханс Шпеман (1869–1941) даже выдвинул тезис о том, что в процессе биологического развития клетки дезактивируют все больше носителей информации и таким образом все больше дифференцируются. Однако еще не было известно, как выглядят гены и что у них есть специальные переключатели.

Вплоть до 1980-х годов ученые совершенно в духе Уоддингтона понимали под эпигенетикой прежде всего те процессы, которые оказывают влияние на геном и превращают оплодотворенную яйцеклетку во взрослый организм. Они изучали факторы, сообщаемые клетке, откуда она вышла и к чему должна прийти. Сегодня этот термин понимается шире: эпигенетика занимается всеми изменениями функции гена, не явившимися следствием изменений в последовательности ДНК, но передающимися по наследству дочерним клеткам.

Впрочем, руководящая идея о существовании еще одного носителя информации помимо генов, некоего второго кода, — куда старше, чем теория Уоддингтона. Гамбургский биолог Эмиль Хайц в 1928 году обнаружил у мохообразных гетерохроматин — одну из важнейших эпигенетических структур, способную отключать целые отрезки ДНК. В последующие годы он размышлял над возможной целью существования уплотненных отрезков наследственного вещества, структуру которых (нить ДНК и белковый барабан) он еще не мог наблюдать из-за ограниченных технических возможностей. Уже в 1932 году он писал: «Принцип работы генов, вероятно, напрямую зависит от структуры субстрата, в который он вложен».

На эту цитату мое внимание обратил один из самых известных немецких эпигенетиков — Гюнтер Ройтер из Университета Галле. Он подчеркнул, что современные ученые вряд ли смогли бы точнее описать искусство упаковки гистонов, чем это сделал Хайц.

Итак, эпигенетика начинается с изучения процессов, способствующих развитию многоклеточного организма из оплодотворенной яйцеклетки. И для этого есть веские основания. Ибо, как утверждает эссенский генетик Бернхард Хорстхемке, «с момента создания первого многоклеточного существа — и не позднее — природе понадобились эпигенетические системы наследования. Если быть совсем точным, это случилось уже после появления первых одноклеточных, которые должны меняться в течение всей жизни».

Например, двуполые одноклеточные дрожжевые грибки должны изменить свой второй код, чтобы превратиться в мужскую или женскую клетку, прежде чем они смогут размножиться, соединяясь с другими особями. В конечном счете именно изобретение второго кода повлекло за собой появление высокоорганизованных форм жизни.

Вероятно, начало этому процессу положила борьба некоторых бактерий против враждебных вирусов-агрессоров. Последние стремились ввести свой собственный геном в ДНК бактерий. Но те обнаружили его, поскольку модель метилирования ДНК была необычной, так объясняет генетик Йорн Вальтер из Саарбрюккена. «Затем бактерии, вероятно, научились управлять некоторыми функциями через метилирование ДНК и целенаправленно отключать чужие гены, которые они не могли уничтожить», — добавляет ученый.

Впоследствии эволюция делала эпигенетические механизмы все более многослойными. Возникли различные формы гистоновой модификации и РНК-интерференция. «Чем сложнее становились живые существа, тем больше появлялось эпигенетических уровней регуляции», — рассказывает Вальтер. Однако за этот прогресс живым существам пришлось расплачиваться определенными рисками. «Чем более дифференцированную регуляцию

осуществляют клетки, тем больше ошибок они могут сделать, — объясняет генетик. — А вследствие этого возрастает вероятность развития таких болезней, как, например, рак».

Эпигенетические манипуляторы

Муравьи-листорезы относятся к самым сильным животным на Земле. Они могут перемещать вес, в двенадцать раз превышающий их собственный. Но это не единственный их рекорд: в гнездах этого трудолюбивого племени живут от пяти до восьми миллионов рабочих особей. Подземная часть гнезда огромна, в ней больше тысячи камер, которые могут быть величиной с кулак или даже с футбольный мяч. В Бразилии для сооружения одного такого гнезда насекомые вынули сорок тонн грунта. Как пишет всемирно известный специалист по муравьям, немец Берг Хелльдоблер из Аризонского университета (США), это «приблизительно миллиард единиц муравьиного груза, каждая весом в четыре-пять раз больше, чем сам рабочий муравей. Порции земли транспортировались наверх, в пересчете на человеческий масштаб — с глубины более одного километра».

Своим именем муравьи-листорезы обязаны примечательному свойству: сильными острыми жвалами они отрезают большие куски листьев с деревьев в своей округе и стаскивают их под землю. Там они пережевывают растительный материал и выращивают на этой массе грибы, нити которых пронизывают по пережеванной листовой массе подобно плесневому грибку. Этими нитями питается вся семья. Ежедневно она съедает столько же мицелия, сколько взрослая корова — травы. Одна муравьиная семья может за ночь объесть листву с целого дерева.

Такими невероятными достижениями муравьи-листорезы не в последнюю очередь обязаны своему очень изменчивому второму коду. Именно он обеспечивает проживание в одном гнезде большого количества разных, высокоспециализированных рабочих особей. Они сгруппированы в так называемые касты, сильно отличающиеся друг от друга, — вместе же образуют единый суперорганизм. «Кастовая система муравьев-листорезов — одна из самых сложных среди общественных насекомых», — утверждает Хелльдоблер.

Самые крупные особи — солдаты. У них широкая голова, они достигают шестнадцати миллиметров в длину и охраняют гнездо. Более мелкие муравьи срезают листья и приносят их ко входам в подземное царство. Там они их бросают, а еще более мелкие собратья размельчают добычу и переносят к грибницам. Тут наступает очередь еще более мелкой касты, представители которой пережевывают кусочки листьев, формируют из массы шарики и укладывают их слоями в грибницы. А уж там хлопочут два самых мелких типа рабочих особей. Одни распределяют грибные нити на новые, еще не засеянные шарики, а самые крошечные ухаживают за грибами, подобно садовникам, и поддерживают их чистоту.

Солдаты весят в триста раз больше, чем миниатюрные садовники. Всего есть минимум шесть физически отличающихся друг от друга каст рабочих муравьев. И тем не менее все они — дети одной муравьиной матки и как минимум «единоутробные» братья и сестры. (Прежде чем основать семью, муравьиная мать спаривалась с несколькими самцами и на протяжении всей жизни она сохраняет запас их сперматозоидов.) Поэтому, без сомнения, окружающая среда часто определяет, в какую особь разовьется личинка.

Правда, биологи до сих пор не знают, какой именно сигнал перепрограммирует эпигеном юных муравьев. Конечно, питание могло бы играть определенную роль, как это происходит в развитии пчелиной матки, считают некоторые специалисты, например Уильям Хьюз из Лидского университета (Великобритания). Он ставит также на пахучие вещества, которые выделяются взрослыми муравьями или маткой. Даже температура и влажность воздуха в том месте гнезда, где развивается личинка, могут стать решающими факторами. Во всяком

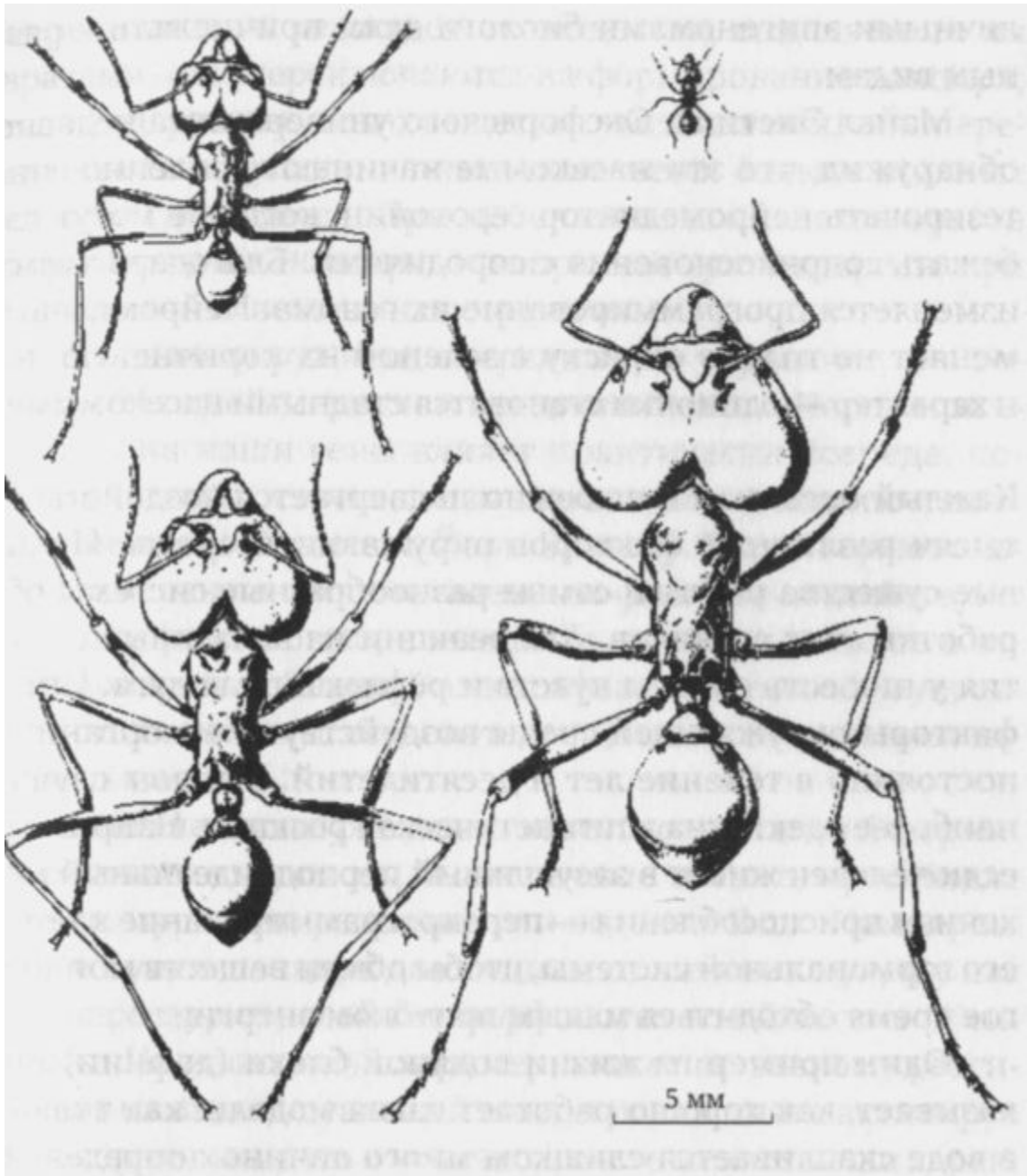
случае, в их пользу говорит следующее: мирмекологи наблюдали, как рабочие муравьи переносили личинок внутри гнезда и укладывали в местах с разным микроклиматом.

Тот факт, что насекомые в принципе способны влиять на развитие своего потомства путем целенаправленного изменения температуры, установили биологи из группы Клаудии Гро и Вольфганга Рёсслера из Вюрцбургского университета. Они выяснили, что мозг медоносных пчел развивается по-разному в зависимости от того, при какой температуре они прожили стадию куколки. «Создавая разные температурные режимы вокруг куколок, пчелы-няньки определяют последующее поведение потомства», — утверждает Рёсслер. Между прочим, для большего или меньшего подогрева своего улья пчелы используют мускулатуру крыльев. При сильном дрожании мышцы выделяют тепло.

Как говорит Рёсслер, у медоносных пчел, в отличие от муравьев, нет выраженной кастовой системы. Но взрослые особи покидают улей с разной частотой, некоторые не делают этого никогда. «Совершенно очевидно, что эти различия играют очень большую роль в социальной системе пчел», — считает исследователь. Скорее всего, они тоже эпигенетически обусловлены, поскольку развитие мозга, в свою очередь, управляется программами активизации генов соответствующих клеток.

Муравьи и пчелы со своими восприимчивыми эпигеномами находятся в прекрасной компании: у многих рептилий, например, температура среды, окружающей яйцо в критический период развития, определяет будущий пол особи. У этих животных нет X- или Y-хромосом, так что их роль берет на себя по-разному запрограммированный эпигеном. Поэтому крокодилы, высиженные при 28–32 градусах, становятся самками, а их собратья, на которых воздействовала температура от 31 до 34 градусов, — самцами.

А вот судьба особей пустынной саранчи зависит не от температуры, а от плотности популяции: если эти травянисто-зеленые насекомые, обычно не живущие в сообществе, размножаются настолько, что постоянно натываются друг на друга, они приобретают черно-коричневый цвет и сбиваются в огромные колонии. «Черно-коричневые» начисто объедают целые поля и наносят такой колоссальный ущерб, что упоминаются даже в Библии как одна из казней египетских. Раньше эти две формы с абсолютно отличными эпигеномами биологи даже причисляли к разным видам.



Кастовая система. Длина разных типов рабочих особей муравьев-листорезов колеблется от 2 до 16 миллиметров. К какой касте будет принадлежать в будущем личинка, зависит от внешних факторов.

Майкл Энсти из Оксфордского университета недавно обнаружил, что эти насекомые начинают усиленно синтезировать нейромедиатор серотонин, когда не могут избежать соприкосновения с сородичами. Благодаря этому изменяется программирование их генома. Нейромедиатор меняет не только окраску с зеленой на коричневую, но и характер — одиночки становятся стадными насекомыми.

Каждый организм неизбежно подвергается воздействию тысяч различных факторов окружающей среды. И живые существа развили самые разнообразные системы обработки этих сигналов. Для реакции на внезапные события у них есть органы чувств и рефлекторная дуга. Иные факторы окружающей среды воздействуют на организм постоянно в течение лет и десятилетий. В таком случае наиболее адекватна эпигенетическая реакция. Например, если

человек живет в засушливый период, идеальный механизм приспособления — перепрограммирование клеток его гормональной системы, чтобы обмен веществ мог долгое время обходиться малым притоком энергии.

Один пример из жизни водяной блохи (дафнии) показывает, как хорошо работает такая модель: как только в воде скапливается слишком много личинок определенного вида мух, основных биологических врагов дафний, у крошечных рачков формируется защитный двустворчатый панцирь (карапакс). Он помогает спастись от личинок. Однако рост панциря поглощает много энергии, и на другие функции ее не хватает.

Живут ли рачки в панцире или без него, зависит в конечном счете от того, какая из двух стратегий создает преимущества в тот или иной момент. А это клетки водяной блохи «понимают» по конкретному сигналу из окружающей среды: если в воде содержится большое количество определенного химического вещества, выделяемого их врагами, они переключаются на формирование панциря; если содержание этого вещества уменьшается, они переключаются обратно, и опять появляется больше водяных блох без карапакса. При небольшом количестве врагов формирование панциря — напрасная трата энергии, при большом — спасительная стратегия.

Людьми окружающая среда тоже управляет, и в гораздо большей мере, чем предполагается. «Через эпигенетику на наши гены влияет практически все: еда, поведение, яды, стресс, возможно, даже климатические изменения», — считает Йорн Вальтер. Через гормональную и нервную системы внешние факторы воздействуют на нашу физиологию, влияя даже на обмен веществ в отдельной клетке. Каждый из этих факторов способен управлять эпигеномом, а следовательно, может со временем изменять нас.

Эпигенетикам уже давно известно, что людей формируют многие процессы, аналогичные тем, что происходят у пчел, муравьев, рептилий или водяных блох. Нам, правда, не нужен панцирь для защиты от личинок мух, и у нас нет чересчур строгой биоморфологической кастовой системы. Но наш мозг, например, может по-разному реагировать на индивидуальный опыт, так или иначе активируя некоторые гены, что в конечном счете меняет наши характер и социальное поведение. Само собой разумеется, что обмен веществ, рост или вес также испытывают влияние эпигенома.

Поэтому бостонский специалист по стволовым клеткам Рудольф Йениш утрирует слова Вальтера. «Сегодняшний обед неизбежно повлиял на ваш геном, мы только не знаем пока, как именно», — говорит он. Обнаружить это самое «как» — иными словами, узнать главные эпигенетические операторы — одна из центральных задач ученых в ближайшем будущем. Попутно они обнаружат много новых способов, как именно мы можем воздействовать на генную активность определенных клеток в интересах собственного здоровья.

До эпигенетической революции господствовало представление, будто такие внешние факторы, как недостаток любви, культура или питание, могут лишь одномоментно влиять на наше поведение, психику или гормональную систему. Прекращаются сигналы — прекращается и их воздействие. Теперь взгляды изменились: клетки обладают памятью, которая благодаря продолжительным изменениям эпигенома хранит различные ответы на импульсы из окружающей среды.

Поначалу многим генетикам трудно было признать это. С 2002 по 2008 год Йорн Вальтер совместно с Бернхардом Хорстхемке руководили специальной программой по эпигенетике в Немецком научно-исследовательском обществе. «Оглядываясь назад, я вижу один из важнейших результатов — благодаря престижу Немецкого научно-исследовательского

общества эпигенетика как исследовательская область приобрела большую значимость», — резюмирует Вальтер. За этим последовал одновременный запуск нескольких новых исследовательских программ, аналогичные проекты начали и другие страны.

Эпигенетикам пришлось нелегко. Еще десять лет назад большинство ученых посмеивались над ними. «В воздухе постоянно витал упрек, что мы занимаемся не совсем серьезной наукой, — вспоминает Вальтер. — Нас принимали за чокнутых с эзотерическим налетом». Господство генов в клеточном ядре было догмой — ложной, как стало ясно теперь.

У профессора психосоматики Иоахима Бауэра был аналогичный опыт. «Мою книгу „Память тела“ долго обвиняли в несерьезности из-за утверждения, что образ жизни оставляет отпечаток на геноме», — признается ученый.

Однако это не помешало успеху книги, впервые вышедшей в 2002 году, а ее увлекательное содержание уже тогда было абсолютно верным.

Биология судьбы

Почему от рака умирают люди, которые регулярно занимались спортом, никогда не курили и всю жизнь придерживались здорового питания? Почему одни уже в семьдесят лет страдают болезнью Альцгеймера, а другие встречают свой столетний юбилей в здравом уме и трезвой памяти? Что заставляет некоторых неуклонно толстеть и даже заболеть диабетом, хотя они едят не намного больше прочих — стройных и гибких?

Наша конституция, здоровье, обмен веществ или состояние нервной системы не могут произвольно приобретать иные свойства. Многие закреплены наследственностью. Существуют, например, так называемые раковые гены — если они патологически изменены, повышается вероятность развития злокачественной опухоли. Самый известный из них — ген рака молочной железы BRCA1. Если закодированный им белок функционирует неправильно, переродившиеся клетки сами по себе не отмирают. Это повышает риск рака груди, а также рака яичников, кишечника или простаты.

Есть также разновидности генов, из-за которых люди становятся настоящими обжорами. Кажется, они поправляются при одном взгляде на еду, в то время как их спутницы, например, остаются худыми, употребляя в пищу то же самое. Вероятно, эти люди унаследовали разные версии гена INSIG2. Он содержит «монтажную схему» белка, регулирующего жировой обмен и, таким образом, определяющего, насколько эффективно организм превращает пищу в энергию.

Некоторые люди часто перекусывают и едят много сладостей или не наедаются в нужный момент, что потом заставляет их употреблять слишком много пищи. Причиной, как выяснили в 2008 году американские исследователи из команды невролога Эрика Стайса, тоже могут быть гены. Тот, кому достался определенный вариант гена, отвечающего за специальный медиаторный рецептор мозга, съев шоколадный батончик, чувствует удовлетворение не так быстро, как другие, и берет второй. У таких людей хуже работает медиатор дофамин. С помощью именно этого вещества мозг вознаграждает человека, транслируя приятные ощущения.

Череду подобных примеров можно продолжать бесконечно. Правда, болезней или расстройств, за которые отвечает исключительно измененный ген, немного. Все это редкие заболевания. Напротив, массовые болезни — инфекционные пока исключим — возникают вследствие множества причин. Должно сойтись много факторов, чтобы человек заболел раком, болезнью Альцгеймера, ожирением, диабетом или инфарктом миокарда. Роль генов в этом сильно преувеличивается. Например, далеко не у каждой женщины с раком молочной

железы обнаруживается мутация гена BRCA1; по оценке разных исследований подобные изменения встречаются у одной из двадцати или двенадцати пациенток. И даже человек, унаследовавший измененный ген, заболевает не всегда. Носителям такого гена врачи рекомендуют всего лишь более интенсивную программу ранней диагностики.

В предрасположенности к полноте гены виноваты тоже лишь отчасти. Вот что говорит венский генетик Маркус Хенгстшлэгер об упомянутом выше INSIG2: «Носители этой разновидности гена страдают от избыточного веса максимум на тридцать процентов чаще, чем другие». Остальные семьдесят процентов приходятся на другие гены и внешние факторы — качество сна, питание, употребление алкоголя, физическую активность, продолжительный прием лекарств, предшествующие болезни и так далее.

Благодаря эпигенетике внешним воздействиям снова стали придавать значение. «Известно, что такие типичные старческие недуги, как болезни Альцгеймера и Паркинсона или рак, развиваются не только благодаря генетической составляющей, но и, скорее всего, из-за влияния окружающей среды», — считает Рудольф Йениш из Бостона. Большую роль играет, например, питание. «То, что мы едим в течение жизни, может изменить эпигенетические системы, — добавляет ученый, — в этом мы убедились, в частности, на примере рака». Так, влияние питания на риск развития рака кишечника уже доказано «абсолютно достоверными данными».

Вопреки тому, что провозглашали научные авторитеты в 1990-е годы, биология судьбы — явно нечто большее, чем чистая генетика. Она прежде всего связана с влиянием образа жизни и окружающей среды на тело и психику. А благодаря второму коду мы знаем, что берет на себя работу посредника — эпигеномы наших клеток.

Бесчисленные исследования доказывают, как полезно есть меньше животных жиров, много рыбы и вдоволь свежих фруктов и овощей, а также несколько раз в неделю продолжительное время двигаться и высыпаться. Никаких сомнений — здоровый образ жизни поможет нам изменить свою биологическую судьбу.

Впрочем, власть второго кода простирается еще дальше. Эпигенетические переключатели могут обезвреживать мутировавшие гены. С одной стороны, этим они снижают до обычного уровня риск таких заболеваний, как рак или сердечная недостаточность, а с другой — иногда наносят вред, выключая те гены, активность которых защищает наши клетки от разрушения и перерождения. Тем не менее поставленные в начале этой главы вопросы пока остаются без ответа. Почему часто получается так, что люди тяжело болеют, хотя следуют всем рекомендациям современной медицины касательно здорового образа жизни? Наряду с генетикой решающую роль здесь играет эпигенетика. Большинство программ активации генов блокируется уже в утробе матери или в первые годы после рождения. Как у всех прочих живых организмов, подготовка к последующей жизни начинается у нас заблаговременно.

Самые первые эпигенетические решения наших клеток запускают программу биологического развития нормального человека. Но все последующие уже имеют целью как можно лучше приспособить нас к специфическим условиям окружающей среды. Они меняют нашу психологию так, чтобы та была как можно лучше адаптирована к предстоящей, по возможности долгой, жизни. Очевидно, пути развития, проложенные эпигеномом на ранней стадии, в большинстве своем гораздо устойчивей, чем позднейшие изменения. Долины эпигенетического ландшафта со временем только углубляются.

Это означает, что в преклонных годах на наше здоровье порой гораздо сильнее влияет рацион нашей матери в период беременности, чем пища в текущий момент жизни. А смесь сигнальных веществ, поступавших в наш мозг за несколько месяцев до рождения и уже после нашего появления на свет, часто определяет личность сильнее, чем воспитание, которое мы получаем в течение многих последующих лет.

Как поясняет базельский молекулярный биолог Ренато Паро, прямая цель эпигеномов — сразу предельно качественно и надолго «заморозить» реакции на окружающую среду. «Природа сформировала эпигенетическую систему с определенной целью: она гарантирует, что решения, однажды принятые в процессе развития, сохранятся как можно дольше», — считает ученый.

Из этого не следует, что уделять внимание здоровому образу жизни не стоит. Напротив, для некоторых он особенно важен — тем, кто унаследовал как генетическую, так и эпигенетическую предрасположенность к какому-либо заболеванию, необходимо предпринимать очень большие усилия, чтобы правильно перепрограммировать свой геном. Попасть в долину здоровья и долголетия на своем эпигенетическом ландшафте шарик таких людей сможет, лишь преодолев очень высокие хребты.

То, что эпигенетическая предрасположенность достаточно часто формируется уже в колыбели, хотя и не наследуется, особенно наглядно демонстрируют новейшие результаты исследований группы под руководством психобиолога Дирка Хельхаммера из Трирского университета. Как говорит Хельхаммер, организм и психика людей по-разному реагируют на чрезвычайные нагрузки. В результате обследования 1200 человек выяснилось, что «приблизительно на семьдесят процентов степень чувствительности закрепляется в эпигенетической модели мозга и гормональной системы незадолго до рождения и в течение нескольких месяцев после появления на свет».

Загадочное заболевание фибромиалгия, например, поражает преимущественно женщин. Трирские исследователи обнаружили, что большинство из них были рождены преждевременно. «Вероятно, их матери в последнем триместре беременности пережили слишком сильный стресс», — объясняет психобиолог. Во-первых, он спровоцировал преждевременные роды. Во-вторых, из-за него в кровь плода попало слишком много материнского стрессового гормона кортизола. А собственные синтезирующие кортизол клетки в коре надпочечников предположительно были перепрограммированы эпигеномом таким образом, чтобы синтезировать сравнительно небольшое количество гормона.

Пока не возникнет чрезвычайной нагрузки, эта особенность, скорее всего, никак не скажется в последующей жизни. Вероятно, в процессе эволюции — много миллионов лет назад — подобная реакция эпигенома показала себя как вполне целесообразная адаптация к богатой стрессом среде. Однако для современного человека, предполагает Хельхаммер, это иногда чревато серьезными последствиями.

Вероятно, в ситуации экстремального физического или душевного напряжения — например, в результате смерти сестры от рака, во время ухода за супругом, страдающим болезнью Альцгеймера, из-за своей собственной серьезной болезни, тяжелой аварии и тому подобного — у этих людей защитная функция кортизола не включается на полную мощность. Наряду с другими заболеваниями это может стать толчком к развитию фибромиалгии. «Мужчины страдают от этого реже, потому что, вероятно, плод мужского пола получает меньше материнского кортизола», — считает Хельхаммер.

Так что для дальнейшей жизни весьма желательно, чтобы наши клетки как можно раньше убедились в том, что попали в благоприятную среду.

Почему близнецы с возрастом все больше различаются

Лиззи Йэгер и Кэте Бурлунд 81 год. Первые два десятилетия своей жизни датчанки большую часть времени провели вместе — как и положено однойцевым близнецам. Но затем их пути разошлись, обе вышли замуж и с тех пор жили так далеко друг от друга, что встречались лишь от случая к случаю. Эти энергичные женщины до сих пор походят друг на друга внешностью, манерой одеваться, мимикой и жестами, но все же гораздо меньше, чем можно было бы ожидать. Однако более всего они отличаются друг от друга болезнями: Кэте страдает от диабета, а Лиззи — нет.

Точно такая же ситуация у других датчанок — Дорис Нельсен и Герды Хансен, 77-летних однойцевых близнецов. Они все еще похожи друг на друга, как две капли воды, любят одни и те же цвета, у них одинаковые прически и почти одинаковые очки — но лишь Дорис больна сахарным диабетом. Интересна также судьба Анны Марии и Клотильды Родригес. Этим однойцевым близнецам из Испании по 70 лет. Несмотря на возраст, дамам по-прежнему нравится дурачить людей одинаковыми прическами и макияжем. Правда, Анна Мария считает Клотильду гораздо более общительной. Но самое большое отличие, как и в случае с обеими парами близнецов из Дании, касается здоровья: у Анны Марии рак груди, а у Клотильды — нет.

Некоторые близнецы уже в раннем возрасте могут явно отличаться друг от друга в том, что касается биохимии их организмов. Например, 23-летняя испанка Патрисия Гарсия-Рама Пачеко страдает заболеванием крови под названием псевдогемофилия, а ее сестра Консепсьон — нет. И вообще они похожи не во всем: у Консепсьон длинные прямые темные волосы, она носит симпатичный розовый свитер. Ее сестра Патрисия предпочитает модную короткую стрижку, черную одежду и броские серьги. Но попытка отличаться друг от друга не удастся из-за поразительно схожих лиц: большие карие глаза и одинаковые прекрасно очерченные полные губы.

В 2007 году фотограф Андреас Тайхманн снял всех этих близнецов для журнала «Гео». Вышеперечисленные женщины участвуют в эпигенетических экспериментах, проводимых в Дании и Испании. В обоих случаях ставилась цель выяснить, различаются ли близнецы с возрастом все больше — и если да, то почему. Ученые целенаправленно изучали второй код испытуемых. И нашли то, что искали.

Марио Фрага из Национального онкологического центра в Мадриде вместе с международной командой ученых проанализировал срезы тканей сорока пар однойцевых близнецов. Самым младшим было по три, самым старшим — по семьдесят четыре года. Первый анализ показал, что все близнецы в парах действительно генетически идентичны. Как и предполагалось, не в генах причина того, что близнецы всегда немного отличаются друг от друга внешностью, характером и состоянием здоровья.

Большинство экспертов полагали, что разница между близнецами объясняется различными факторами воздействия окружающей среды. Поэтому однойцевые близнецы уже давно рассматриваются наукой как идеальный эксперимент природы, ведь на них так ясно видно, какая часть наших свойств наследственная, а какая — приобретенная. В соответствии с этой теорией различия могут иметь только негенетическую причину, поскольку гены близнецов идентичны. Поэтому эксперименты с близнецами — излюбленное исследовательское поле генетиков. Благодаря их опытам сегодня практически о каждом свойстве можно сказать, насколько оно унаследовано, а насколько — приобретено.

Однако вопрос, как внешним факторам вообще удастся оказывать устойчивое влияние на человеческую психологию, всегда оставался открытым. Фрага и его коллеги предположили

существование эпигенетических переключателей, поскольку они надолго закрепляют в клеточных ядрах результаты воздействия образа жизни и других внешних факторов. Итак, они исследовали ДНК близнецов, обращая внимание, насколько она метилирована в определенных местах и нет ли там различающихся привесков на гистонах.

Результат этого исследования — одно из лучших доказательств, что второй код действительно обеспечивает сообщение клеток организма с окружающей средой. «Самые молодые пары близнецов эпигенетически идентичны, а вот у самых старых больше всего отличий», — таков вывод Фрага. Чем старше тот или иной близнец, заключил ученый, тем дольше он подвергался воздействиям внешней среды и тем чаще эти влияния меняли его эпигеном. Различия между близнецами с возрастом неизбежно увеличиваются, поскольку накапливается неодинаковый опыт, меняющий второй код.

Опрос близнецов убедительно подтвердил это предположение: примерно у трети пар ученые обнаружили отчетливые эпигенетические различия. Это касалось почти всех пожилых близнецов, а среди них наиболее выраженными отличия оказались у тех, кто большую часть жизни прожил в разных социальных условиях или имел отличную от брата или сестры «медицинскую историю».

Так что разные, несмотря на их молодость, болезни у 23-летних сестер Патрисии и Консепсьон — скорее исключение. А вот отличающаяся судьба пожилых испытуемых — практически норма: если кто-то из близнецов страдает диабетом, то лишь в каждой третьей паре заболевает и второй. Перед нами не просто еще одно доказательство, что массовые заболевания обусловлены скорее внешними факторами, чем геномом. Мы видим, какова власть второго кода. «Даже небольшие изменения эпигенома могут оказывать огромное влияние на фенотип человека», — пишут ученые из команды Фрага.

Пернилла Поульсен из Диабетического центра «Стено» (Гентофте, Дания) решила более пристально изучить этот аспект. В 2007 году она совместно с Фрага и другими учеными исследовала эпигеномы тех пар датских близнецов, в которых у одного наблюдался старческий недуг, а у другого — нет. Их вывод таков: эпигенетические изменения, которые в старости могут привести к развитию болезни, происходят частью совершенно случайно, а частью — вследствие внешних воздействий.

Помимо всего прочего результаты испанских и датских исследований доказывают: эпигенетика — нечто большее, чем программа, управляющая процессом развития, индивидуализации и дифференцирования отдельных клеток организма. Второй код меняется на протяжении всей нашей жизни, а не только в период эмбрионального развития. Даже в преклонном возрасте мы можем влиять на него — и положительно, и, конечно же, отрицательно.

На серьезные размышления по этому поводу наводят также результаты, полученные датско-испанской группой эпигенетиков: в клетках слизистой оболочки рта близнецов-курильщиков, по сравнению с аналогичными клетками их некурящих братьев и сестер, обнаружено гораздо больше метильных групп — блокировщиков генов, которые кодируют подавляющие рак белки. Очевидно, смолы, проникающие в ткани при курении, меняют эпигеном курильщиков, и их клетки теряют способность достаточно эффективно противодействовать перерождению. Это всего лишь одна из причин, почему курильщики намного чаще заболевают раком, чем некурящие.

Разумеется, о том, что курение значительно повышает риск рака легких и многих других видов онкологических заболеваний, говорят уже давно. Тем не менее лишь немногие

заставляют себя отказаться от опасной привычки. Может быть, помогут работы эпигенетиков. Ибо они выявляют новые биологические связи: человек, отравляющий себя никотином, ведет опасную игру с переключателями на своем геноме. Он трансформирует их настолько, что рак со временем почти не встречает сопротивления на клеточном уровне и одерживает легкую победу.

Сегодня многие молекулярные биологи убеждены: эпигенетические изменения, в течение жизни накапливающиеся в клетках каждого из нас, — одна из основных причин развития старческих недугов. Однако до самого последнего времени не было доказано, существуют ли вообще такие изменения. Эту ситуацию, наряду с работами по близнецам из Испании и Дании, изменила группа под руководством Ханса Бьернсона из Университета Джонса Хопкинса (Балтимор, США).

В 2008 году эта команда исследователей опубликовала результаты эпигенетического анализа наследственного материала 111 исландцев и 126 жителей США. Испытуемых обследовали два раза с интервалом в 11 и 16 лет. Результат однозначный: с течением времени биохимические переключатели на ДНК большинства участников заметно изменились.

Теперь ясно, что отличаться могут не только эпигеномы двух генетически идентичных людей, но и второй код одного и того же взрослого человека. Эндрю Фейнберг, один из соавторов упомянутой работы, таким образом интерпретирует эти революционные результаты: «Мы начинаем понимать, что эпигенетика лежит в основе современной медицины, поскольку питание и другие внешние факторы могут модифицировать эпигенетические структуры, а не одинаковые во всех клетках тела последовательности ДНК».

Это открытие, без сомнения, повлечет за собой массу важных последствий для нашей повседневной жизни и будущего биомедицины.

3

Становление личности: что укрепляет характер

Когда крысы не вылизывают своих детенышей

«Обычные лабораторные крысы», — так подумают непосвященные, оказавшись в одной из лабораторий Майкла Мини, работающего в Университете Макгилла (Монреаль). Все очень мило: кругом спуют в своих клетках небольшие группки грызунов, обнюхивают друг друга, чистят, почесывают и вылизывают; малыши прижимаются к своим мамам. Но впечатление обманчиво: некоторые крысы не похожи на остальных; они агрессивны, боязливы, возбудимы, замкнуты и нервны. Другие, напротив, очень смелы, ласковы, дружелюбны и обучаемы.

Канадский этолог и специалист по мозгу Майкл Мини точно знает, почему так происходит. Матери трусливых особей недостаточно заботились о детенышах в первые восемь дней жизни. Это так называемые non-licking mothers — матери, которые не вылизывают детенышей.

Смелых крысят, напротив, мамы вылизывали в эти дни особенно усердно. Причем не важно, родные ли это дети. Когда ученые меняли малышей, трусливыми становились именно те крысята, которых недостаточно вылизывали, — абсолютно независимо от кровного родства. Следовательно, не гены ответственны за огромную разницу в характере подопытных животных, а первый жизненный опыт грызунов. Время непосредственно после

рождения оказалось критическим периодом развития крыс. Очевидно, клетки их мозга принимают некоторые основополагающие решения именно в этот период.

Когда в 2004 году Майкл Мини и его коллеги Иэн Уивер и Моше Шиф опубликовали результаты своих исследований, этот научный факт уже не был новостью. Их работа стала столь популярной и часто цитируемой, потому что эти ученые первыми смогли показать: диаметрально противоположное поведение грызунов отражается в изменениях эпигенетической модели клеток мозга.

Эксперименты под кодовым названием «вылизывание и уход» (licking and grooming) начались уже в конце 1990-х годов. Эти опыты называются так потому, что материнская забота у крыс измеряется очень просто: частотой, с которой мать вылизывает (licking) своих детенышей и чистит или чешет (grooming) их. В процессе этой деятельности детеныши получают то, что им так необходимо, — чувство защищенности. И чем более защищенными чувствуют себя малыши, тем увереннее они противостоят угрозам в будущем, тем уравновешенней становятся. Поскольку опыт первых дней «выжигает» в их мозгу глубокий след, этот эффект сохраняется на всю жизнь, если, конечно, не случится чего-то экстраординарного.

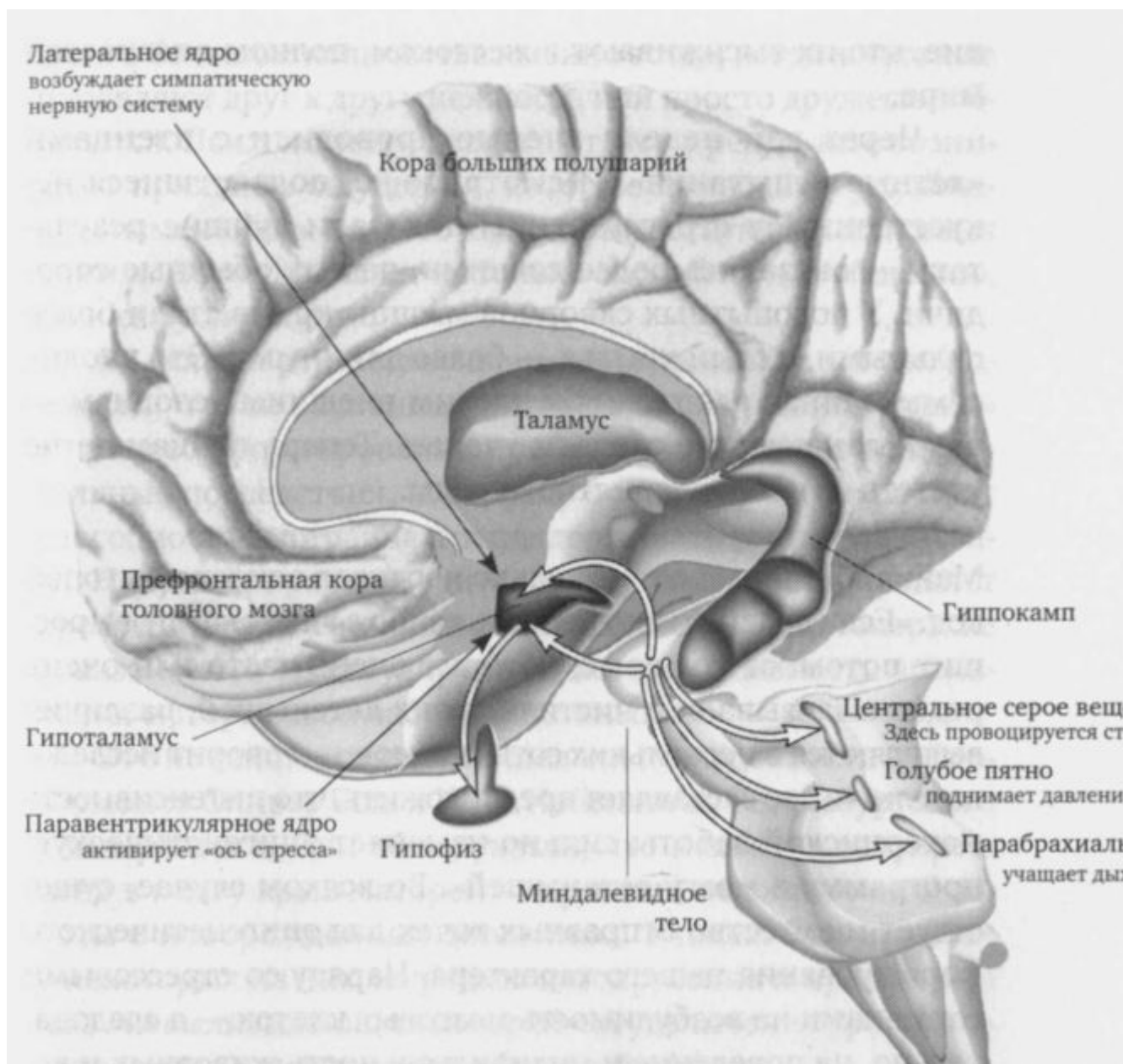
Мини и его коллеги в 2004 году открыли, как функционирует «выжигание» информации на эпигенетическом уровне. Первые жизненные впечатления воздействуют на модель метильных групп ДНК в одной очень важной области мозга и гистоновые модификации определенного гена. Так регулируется считываемость гена. Как раз этот ген содержит «монтажную схему» для создания места присоединения кортизола, гормона стресса.

На следующем этапе работы канадские ученые выяснили, что у детенышей «невывлизывающих матерей» в гиппокампе, центральной области мозга, задача которой — запоминание и переработка впечатлений, действительно очень мало мест для присоединения стрессового гормона. Из-за этого гипофиз даже при сравнительно небольшой нагрузке вбрасывает в кровь непривычно большое количество сигналов на повышение уровня стрессового гормона.

Это объясняет, почему животные, выросшие без материнской заботы, больше подвержены стрессу, чем те, которых вылизывали часто. Для них кажутся стрессовыми события, которые не выводят из равновесия других крыс. Их характер меняется, они становятся пугливыми, агрессивными, а иногда и менее обучаемыми, поскольку от постоянных атак кортизола на мозг страдают попутно и центры обучения.

С точки зрения биологической эволюции такая реакция даже создает преимущества: если крысы-матери не могут хорошо заботиться о своем потомстве, как правило, это свидетельствует о крайне неблагоприятных условиях жизни, которые их отвлекают. А у детенышей развивается особо чувствительная система реагирования на стресс, которая, подобно некоему защитному экрану, готовит их к неблагоприятным внешним условиям. Они становятся более жестокими и недоверчивыми, чем другие; это сопровождается также асоциальным поведением, которое негативно сказывается и на нас, людях.

Еще один, гораздо более яркий пример биологически положительного влияния большого количества стрессового гормона на растущий организм нашли Юнис Чинь и ее коллеги из Трентского университета (Питерборо, Канада). Они впрыскивали в яйца скворцов кортизолоподобное вещество, таким образом создавая у эмбрионов впечатление, что их высиживают в жестоком, полном опасностей мире.



Центры памяти, страха и стресса. Человеческий мозг в поперечном сечении. В каждом полушарии есть гиппокамп, который анализирует информацию кратковременной памяти и обеспечивает промежуточное запоминание перед передачей ее в долговременную память. Миндалевидное тело оценивает впечатления и провоцирует эмоции и страх. Гипоталамус активирует стрессовую реакцию организма («ось стресса»), побуждая гипофиз вырабатывать медиаторы, которые, в частности, повышают уровень кортизола.

Через три недели ученые проводили с птенцами «летные испытания». И смотрите-ка, подвергшиеся искусственному стрессу птицы показали лучшие результаты — оказались более ловкими, чем их обычные сородичи. У подопытных скворцов мышцы крыла стали более сильными, а сами крылья — более длинными. Это вполне осмысленная адаптация к плохим внешним условиям — такое заключение сделали ученые. Теперь птицам легче улететь из неблагоприятной среды.

Майкл Мини уверен: не только кортизол влияет на второй код. «Если сравнить активность генов в гиппокампе выросших потомков тех крыс, которые очень часто или очень редко вылизывали и чистили своих детенышей, различия выявляются в нескольких сотнях генов, — говорит исследователь. — Это заставляет предположить, что интенсивность материнской заботы сильно изменяет эпигенетическую программу в мозгу детенышей». Во всяком случае, существует множество отправных точек для эпигенетического формирования нашего характера. Наряду со стрессовыми гормонами на возбудимость мозговых клеток — а следовательно, на поведение и индивидуальность животных и человека — влияет множество других сигнальных веществ.

Например, окситоцин и вазопрессин. Как показали новейшие исследования, эти гормоны в значительной мере определяют, насколько социально поведение млекопитающих. Как утверждает Элисон Фрайз, психолог из Висконсинского университета (Мэдисон, США), оба вещества «связаны с возникновением социальных связей и родительской заботы, а также с регуляцией стресса, общением и эмоциональной привязанностью».

Окситоцин и вазопрессин называют также «гормонами ласки», поскольку у млекопитающих они вырабатываются в большом количестве именно тогда, когда животные проявляют друг к другу нежность или просто дружески общаются. Психологи предполагают, что в результате возникают приятные ощущения, которые приводят к устойчивым изменениям второго кода соответствующих мозговых клеток. А это укрепляет не только способность к общению, но и саму личность.

Во всяком случае, эксперименты на животных уже доказали, что повышенная активность «гормонов ласки» в процессе формирования привязанности имеет положительные последствия, поскольку в этом случае возрастает способность выстраивать и поддерживать социальные связи. Например, раньше считалось, что вазопрессин влияет прежде всего на социальное поведение самцов. Теперь же доказано, что он регулирует также интенсивность проявления материнской заботы о детенышах.

Это новейшее открытие сделали исследователи нейрого르몬ов Оливер Бош и Инга Нойманн из Регенсбургского университета. Они обнаружили, что нехватка вазопрессина в мозгу крыс-матерей — причина недостаточной заботы о новорожденных детенышах. Ученые блокировали у некоторых из них секрецию вазопрессина и превратили их в «невывлизывающих матерей». А увеличение уровня вазопрессина в мозгу имело обратный эффект.

Бош и Нойманн предполагают, что недостаток этого медиатора может быть причиной так называемой послеродовой депрессии у людей. После рождения ребенка матери впадают в глубокую тоску и не ощущают ни малейшей привязанности по отношению к младенцу.

Серотонин и дофамин также относятся к классу веществ, влияющих на настроение, индивидуальность и темперамент животных и людей. Поскольку оба вещества поднимают настроение, их часто называют «гормонами счастья». Они выполняют несколько различных функций.

Одна из важнейших такая. В качестве главного компонента нашей системы вознаграждения они вызывают приятное чувство, которое мы всегда испытываем, если мозг «решил»: мы сделали что-то хорошо — например, после еды, после секса или приятной беседы. Наркотики кокаин и никотин, как и большое количество сахара в шоколаде или жевательном мармеладе, тоже воздействуют на систему вознаграждения.

Французский ученый Мишель Барро из Страсбургского университета вместе с международной группой исследователей изучал, например, крыс, которые на протяжении нескольких месяцев жили в полном одиночестве. Они стали вялыми, боязливыми и проявляли меньше желания спариваться. В качестве возможной причины такого пассивного поведения ученые называют обнаруженную ими эпигенетическую модификацию в так называемых «прилежащих ядрах мозга». Это небольшие участки мозга, вырабатывающие дофамин и потому называемые «главным центром мотивации».

Есть и другие части мозга, напрямую связанные с дофамином, серотонином и стрессовым гормоном норадреналином. К ним относятся главные центры страха и эмоций — миндалевидные тела, или мозжечковые миндалины, названные так из-за своей формы. Здесь также принимаются важные решения, касающиеся личности человека. Это удалось показать группе исследователей под руководством Торстена Кинаста из отделения психиатрии берлинской клиники Шарите.

Сначала ученые зафиксировали концентрацию дофамина в миндалевидных телах испытуемых. Затем проверили, насколько сильный страх вызывают у тестируемых жуткие изображения, например, автомобильной катастрофы. «Чем больше дофамина содержалось в мозжечковой миндалине, тем сильнее ужасались испытуемые при взгляде на эти изображения», — говорит Торстен Кинаст о результате опыта.

Итак, ученые предполагают, что они нашли важную причину столь разительных психических отличий между людьми. «Количество дофамина у всех разное», — утверждает Кинаст. Это хотя бы отчасти объясняет, почему одни люди принципиально трусливее других. Но в результате чего появляются различия в дофаминовой системе? Убедительный ответ опять-таки дает наука о втором коде: если эпигенетические переключатели блокируют всего один компонент сложного механизма самовознаграждения, человек может неожиданно стать намного храбрее или намного трусливее.

К счастью, молекулярно-биологические механизмы формирования характера вполне обратимы. Это также смогла доказать группа Майкла Мини в своих опытах над крысами. Ученые давали недостаточно вылизываемым крысятам химические вещества, меняющие гистоновую структуру и модель метилирования, а следовательно, и эпигенетический код клеток мозга. Так им удалось превратить боязливых грызунов во вполне нормальных. Это доказывает, что причина отклонений в поведении животных действительно кроется во втором коде.

Однако фармацевтические препараты — не единственный способ сделать подопытных животных более смелыми и общительными. В ходе некоторых опытов ученые на длительное время помещали трусливо-агрессивных животных в так называемую «обогащенную среду». Там у зверьков было много места и возможностей проявлять активность, не подвергаясь стрессу, — они могли играть, резвиться, исследовать свое окружение в стимулирующей разнообразной среде с большим количеством «игрушек». И там они постепенно приходили в норму. Даже если уже подросшие детеныши попадают к заботливой мамаше, которая старательно вылизывает и вычесывает их, развитие отрицательных свойств у них приостанавливается.

Следовательно, эпигеномы можно «переучить». Хотя первые восемь дней жизни крысы чрезвычайно важны, их последствия можно исправить. «Результаты наших исследований демонстрируют, что программирование со стороны внешней среды может вызвать структурные модификации ДНК и что, несмотря на общую стабильность эпигенетических структур, они изменчивы и потенциально обратимы», — заключает Майкл Мини.

Стрессовые заболевания, и почему они бывают не у всех

Разумеется, возникает вопрос о возможности переноса результатов опытов с животными, проведенных Майклом Мини, Мишелем Барро, Оливером Бошем и Ингой Нойманн, на людей. Мы тоже часто долго переживаем психические травмы. На нас, видимо, так же сильно влияют впечатления раннего детства. И у нас эти процессы тоже обратимы.

В пользу возможности переноса на человека результатов таких опытов говорят совершенно новые данные, полученные психологом Элисон Фрайз. Она обследовала детей, которым родные мама и папа не уделяли должного внимания, и поэтому малыши подолгу жили в детских домах. Позднее у детей появлялись приемные родители, и они росли в обычных условиях. Тем не менее недостаточная забота в самом раннем детстве оставила след в системе регуляции стрессового гормона кортизола. Элисон Фрайз пишет: «Наиболее тяжелые переживания, связанные с отверженностью, совпадали с наивысшими показателями уровня кортизола». Итак, чем больше дефицит внимания в раннем детстве, тем чувствительней реагирует система стрессовой регуляции в течение многих последующих лет.

Проведенное в 2009 году исследование показало, что травматический опыт раннего детства сказывается даже на иммунной системе. Элизабет Шертклифф из Новорлеанского университета сравнила две группы: 80 детей от 9 до 14 лет, которые выросли в стабильных условиях, и 75 их ровесников, которые в раннем детстве какое-то время провели в детском доме или неоднократно подвергались физическому насилию. Она установила, что у детей из первой группы в крови наблюдалось существенно меньшее количество антител к вирусу простого герпеса, хотя дети из второй группы тоже давно жили в условиях упорядоченной семьи. Повышенное содержание антител к этому вирусу считается индикатором общего ослабления иммунитета.

В эту картину вписываются также результаты исследований трирского психолога Дирка Хельхаммера, свидетельствующие о наличии связи между психическими нагрузками матери в последнем триместре беременности и позднейшим проявлением у детей стрессовых заболеваний, например фибромиалгии. Сегодня уже многие ученые, подобно Дирку Хельхаммеру, убеждены в том, что эпигеномы системы стрессовой регуляции ребенка выходят из равновесия, если в период до и после рождения родители подвергают его и себя слишком большим нагрузкам. «Пусковым стимулом» могут стать серьезные проблемы, смерть кого-то из близких или депрессия.

«В зависимости от того, в какой фазе развития находится мозг, сильный стресс, переживаемый матерью, может иметь разные последствия для ребенка», — считает Хельхаммер. Но в любом случае «эпигенетические модификации во время беременности и в первые месяцы после рождения ребенка представляются самым важным фактором последующего развития неустойчивости к стрессам».

Если так называемая «ось стресса» изначально неправильно запрограммирована, однажды это может привести к серьезным последствиям. Такие дети в последующей жизни плохо переносят нагрузки всех видов. «В результате они предрасположены к болезням, которые связаны с экстремальным стрессом, например к депрессиям, бессоннице, инфаркту миокарда, фибромиалгии, аллергиям или диабету», — уверен Хельхаммер.

Давно известно, что у людей, склонных к депрессиям, система стрессовых гормонов отличается гиперактивностью. Известно даже, что дети, которые в первые месяцы жизни испытывали недостаток внимания, повзрослев, чаще подвергаются депрессиям, чем остальные. С другой стороны, это также означает, что родители заранее могут позаботиться

о здоровье своих детей. Они могут способствовать тому, чтобы их дети в будущем сравнительно успешно сопротивлялись стрессовым заболеваниям.

Решающими в этом отношении представляются время беременности и первые годы после рождения. Если жизненные обстоятельства родителей обеспечивают более или менее спокойное состояние ребенку, если мать и отец уделяют достаточно времени самим себе, своим взаимоотношениям и своим детям, то шансы их дочерей и сыновей на долгую и здоровую жизнь повышаются.

Это не означает, что нужно радикально изменить весь свой уклад. В первую очередь следует просто избегать непосильных нагрузок. Обычная нагрузка, не перерастающая в нездоровый длительный стресс, вряд ли сильно повлияет на личность матери или настолько перенасытит ее собственную кровь стрессовыми гормонами, чтобы эпигеномы плода изменились в неблагоприятную сторону.

Главное — осознать эти взаимосвязи и действовать соответственно. Если вы как мать или отец чувствуете себя перегруженным, необходимо, например, вовремя обратиться за профессиональной помощью в семейную консультацию или к психотерапевту. Впрочем, даже если время от времени давать себе небольшие передышки, это поможет снизить уровень стрессового гормона в крови. Почему бы молодым родителям не ответить согласием, когда бабушка или дедушка хотят на пару дней взять на себя все хозяйственные заботы? Это позволит как следует выспаться, лишний раз прогуляться или устроить пробежку. Скорее всего, это сразу же отразится на обмене веществ родителей, а следовательно, повлияет и на второй код плода или новорожденного.

Часто мать или отец отвергают подобную помощь почти с возмущением, поскольку в случае согласия посчитали бы себя слишком эгоистичными. Эпигенетика учит, насколько важно для детей, чтобы родители чувствовали себя хорошо, отдыхали и были более или менее здоровы физически и психически. Если эпигеном ребенка «чувствует», что его родители живут в дружелюбном и благоприятном мире, он способствует развитию любящей, умиротворенной, уравновешенной и общительной личности. К тому же у ребенка снижается риск серьезно заболеть в зрелые годы.

В свете таких открытий родителей, которые твердо уверены, что прекрасно заботятся о своих детях, но при этом совершенно забывают о себе, должна беспокоить совесть.

Даже если эти тезисы носят слишком обобщенный характер и пока не вполне обоснованы научно, тем не менее выводы вполне убедительны. Исследовательские группы под руководством Дирка Хельхаммера и его коллеги Штефана Вюста в течение многих лет изучают, как отличается реакция обмена веществ на стресс у тех людей, матери которых во время беременности испытывали сильные эмоциональные нагрузки, например смерть близкого родственника. В нормальных условиях материнские стрессовые гормоны почти не проникают в систему кровообращения плода. Однако большие количества кортизола, характерные для сильного и длительного стресса, пробивают эту защитную систему, особенно у девочек. В таком случае материнский кортизол может эпигенетически перепрограммировать систему стрессовой регуляции в мозге ребенка.

Соня Энтрингер — многообещающий молодой ученый из Трирского центра исследования стрессов — в своем новейшем эксперименте с участием 43 студентов показала, что люди в чем-то похожи на крыс из опытов Майкла Мини. В ходе психологического теста у

испытуемых, чьи матери во время беременности подвергались большим психическим нагрузкам, система стрессовой регуляции реагировала совершенно иначе, чем у других участников, рожденных после спокойной беременности.

Соне Энтрингер удалось даже установить непосредственную связь испытуемых с одним из стрессовых заболеваний. Она просила участников эксперимента выступить «без бумажки» перед критически настроенной аудиторией, а затем они должны были решить сложную арифметическую задачу. Перед началом эксперимента испытуемым давали раствор глюкозы. После окончания опыта у лиц, более подверженных стрессу, уровень сахара в крови оказался повышен, а у остальных — остался низким. «Это указывает на нарушение толерантности к глюкозе, что считается первой стадией диабета», — объясняет Хельхаммер.

Разумеется, это не означает, что все эти люди однажды непременно заболеют диабетом. Но риск довольно высок, и им стоит принимать усиленные меры профилактики: уже в молодости следить за тем, чтобы объем талии не выходил за пределы нормы, и регулярно заниматься спортом. Эти рекомендации научно обоснованы такими масштабными научными изысканиями, как, например, программа Немецкого института питания (Потсдам-Ребрюке), организованная в рамках EPIC ^[6].

С точки зрения эпигенетиков, профилактику, конечно, надо было начинать на поколение раньше. Государство и работодатели могли бы предоставлять будущим мамам помощь по хозяйству или оплачивать молодым родителям дополнительные отпуска по уходу за детьми. А государство могло бы значительно увеличить пособие на ребенка — во всяком случае, для детей до определенного возраста.

Весьма вероятно, что это окупится в долгосрочной перспективе. Фрайбургский специалист по психосоматике Иоахим Бауэр считает: «Государство, которое не предоставляет родителям достаточных возможностей для усиленной заботы о детях в раннем возрасте, позже платит за это высокую цену — повышается уровень психических, особенно депрессивных, расстройств и других стрессовых заболеваний».

Почему любовь имеет значение

Когда я спросил монреальского эпигенетика Моше Шифа, не должны ли родители, учитывая последние результаты исследований, стараться быть еще более ласковыми со своими детьми, он сначала рассмеялся. Затем ответил: «Сегодня мы все-таки еще не можем этого сказать. Люди — не крысы. И мы не знаем, снабдила ли нас эволюция такими же механизмами, как у грызунов. Мы даже не знаем идеального рецепта воспитания ребенка — и существует ли он вообще».

Однако, по его словам, они с Майклом Мини не случайно выбрали крыс. «Я уверен, что экспериментальная модель до определенной степени отражает те процессы, которые происходят с людьми», — говорит Шиф. Из эпидемиологических исследований нам известно, насколько сильное негативное воздействие оказывает на последующую жизнь человека то обстоятельство, что родители отказались от него сразу после рождения или в раннем детстве. «Многочратно подтверждено исследованиями, что система регуляции стрессов в этом случае дает сбой. Мы знаем, какие долговременные последствия имеют сильные психологические нагрузки, и каким образом стресс воздействует на мозг», — поясняет Шиф. Но на самом деле в мозге детей, обделенных родительской любовью, происходит гораздо больше негативных изменений.

Благодаря крысам Майкл Мини и Моше Шиф смогли изучить процессы, которые, видимо, приводят ко всем этим последствиям. «Разумеется, невозможно вскрыть мозг живого человека и проверить это», — замечает Шиф. Но почему эпигенетические изменения,

которые группа наблюдала в мозгу грызунов, не могут походить на процессы в человеческом мозгу? Это допустимо, поскольку регистрируемые последствия в дальнейшей жизни вполне сравнимы.

Поэтому интерес общества к их биопсихологическим исследованиям, которые можно также назвать нейроэпигенетическими, невероятно велик. Моше Шифа это не удивляет. «Постепенно люди понимают, что социальная среда ребенка — поведение родителей, воспитателей, друзей и учителей — оказывает глубокое воздействие, и не только на последующее социальное поведение, но и на физиологию всего организма», — заключает он.

Результаты исследований, проведенных в Монреале, Трире, Мэдисоне и многих других лабораториях мира, научно подтверждают то, что чуткие родители всегда интуитивно чувствовали, а психологи часто отмечали в результате своих наблюдений — ребенок развивается лучше, если он растет в окружении, дающем одновременно защищенность и разнообразные содержательные стимулы. Эпигенетики постепенно выясняют, какие позитивные процессы развиваются в мозгу ребенка, если взрослые его любят, часто читают ему вслух, много разговаривают с ним и не жалеют времени на игры.

«Речь идет о том, чтобы обеспечить детям богатый выбор», — говорит Моше Шиф. Конечно, при этом необходимо время от времени предоставлять их самим себе, чтобы они могли приобрести собственный опыт. Правда, постоянно усаживать малышей перед телевизором или сутки напролет утихомиривать их компьютерными играми — не значит предоставлять им богатый выбор. Эти слишком односторонние занятия ограничивают творческое начало ребенка.

Но и здесь не стоит доходить до крайности. В конечном счете все родители хотят воспитать детей сильными, любящими, дружелюбными, добрыми и счастливыми людьми. Однако зачастую мамы и папы предъявляют к себе завышенные требования и подвергают себя чрезмерным нагрузкам, что может оказаться даже контрпродуктивным. Потому родителям следует помнить: главное — просто следовать своей интуиции, не пренебрегать при этом собственными интересами и как можно чаще давать детям понять, что их очень любят.

Впрочем, заботливое обращение с сыновьями и дочками приводит в равновесие не только систему стрессовых гормонов, но и согласованную работу других сигнальных веществ, определяющих социальное поведение детей. Такой вывод в 2005 году сделала Элисон Фрайз из Мэдисона, проведя исследование с участием приемных детей. Восемнадцати участникам эксперимента было по одному-два года, когда они попали к новым родителям — любящим и заботливым. Однако тяжелые времена, пережитые сразу после рождения, оставили устойчивый след — даже спустя три года после усыновления у многих из них системы гормонов ласки и обучения — окситоцина и вазопрессина — функционировали не так, как у других детей.

Мозг ребенка реагирует на социальные взаимодействия, например на игру с родителями, заметным повышением уровня «гормонов ласки». В долгосрочной перспективе эпигенетическая программа изменяется, и это повышает способность детей к формированию привязанностей. Но у большинства маленьких испытуемых Элисон Фрайз тяжелое раннее детство, очевидно, сделало систему медиаторов невосприимчивой: она реагировала на ласки со стороны родителей значительно слабее, чем у детей в другой тестовой группе.

Ученые делают следующий вывод: этот результат дает возможность убедительно объяснить, почему люди, которые в раннем детстве были отвергнуты родителями, чаще других обнаруживают тенденцию к асоциальному поведению.

Самоубийство как программа?

С марта 2009 года все реже слышатся голоса скептиков, утверждающих, будто монреальцы Майкл Мини и Моше Шиф не имеют права переносить на человека результаты своих экспериментов с общительными и замкнутыми крысами, поскольку канадским ученым, кажется, наконец удалось доказать, что и в этом отношении мы вполне сравнимы с животными. Для своего исследования они выбрали один из самых мрачных объектов, какой только можно себе представить, — вместе со своим коллегой Патриком Макгованом Мини и Шиф исследовали мозговые клетки самоубийц, которые в детстве подвергались сексуальному насилию или были брошены родителями. (Жертвы суицида за много лет до смерти оставили распоряжение о том, что их тела можно будет использовать в научных целях.)

Известно, что подобные события повышают риск самоубийства. Ученые хотели выяснить, не способствуют ли этому изменения второго кода, аналогичные тем, что ведут к асоциальному поведению крыс, испытавших дефицит материнской ласки. Поэтому канадцы целенаправленно изучали клетки гиппокампа, который играет важную роль в обучении и формировании памяти.

Как сказано выше, в результате эпигенетических изменений у боязливых и одновременно агрессивных крыс было обнаружено слишком мало участков для присоединения стрессового гормона кортизола. У людей с пережитой в раннем детстве травмой наблюдается точно такая же картина. Исследователи сравнили клетки их гиппокампа с клетками покойников из других категорий — самоубийц, у которых было нормальное детство, и жертв несчастных случаев. В обоих случаях ген, отвечающий за рецепторы кортизола, был гораздо активнее у людей, не подвергавшихся насилию. И точно так же, как в опытах над крысами, биохимический анализ показал, что причина такого различия — разные эпигенетические коды.

Прекрасно вписывается в картину еще одно наблюдение, сделанное Макгованом, Мини и Шифом в ходе изучения мозговых клеток самоубийц. Давно известно, что у людей, подвергшихся сексуальному насилию в детстве, наблюдается недоразвитие гиппокампа. Представляется, что причина — измененная модель метилирования ДНК и необычный гистоновый код. Эпигенетики изучали не только ген, ответственный за формирование участков для присоединения кортизола, но и фрагмент ДНК, который управляет активностью нескольких генов, играющих важную роль в синтезе белков как таковом. Пониженная активность этого участка препятствует развитию всего гиппокампа.

Анализ эпигенома и здесь показал, что исследователи попали в самую точку. В изучаемом фрагменте ДНК у самоубийц чаще, чем у жертв несчастных случаев, не переживших насилия в детстве, все 26 возможных участков были блокированы метильными группами. А на 21 участке различие было статистически значимым. В большинстве случаев среднее значение метилирования ДНК у случайно погибших было на треть ниже, чем у самоубийц. А у жертв суицида некоторые участки оказывались блокированы в два с лишним раза чаще, чем у жертв из группы сравнения.

Причем речь не шла о каком-то общем изменении — клетки гиппокампа у самоубийц реагировали таким образом именно на травматический опыт в раннем детстве. Это доказывает сравнение с клетками мозжечка: модификации второго кода их не затронули и в них не было обнаружено различий между двумя категориями погибших.

Следовательно, с большой долей вероятности можно утверждать, что события раннего детства оказывают формирующее воздействие на эпигеномы клеток мозга. А в

экстремальном случае это воздействие может привести к психическим отклонениям. «Есть большой соблазн высказать предположение, что вследствие социального отторжения в детстве именно эпигенетические процессы вызывают изменения в мозгу, сохраняющиеся вплоть до взрослого состояния и повышающие риск самоубийства», — резюмирует Моше Шиф в осторожной манере, свойственной языку науки.

Говоря открытым текстом, ученый практически уверен, что основополагающие события и переживания хранятся в эпигеномах клеток мозга. Шиф считает возможным, что неблагоприятная эпигенетическая программа в самом крайнем случае может быть одним из многих факторов, приводящих человека к самоубийству.

Если выводы, к которым пришли монреальские ученые, найдут дальнейшее подтверждение, они намерены даже разработать методику ранней диагностики, в рамках которой на основе анализа крови можно будет распознавать серьезные негативные изменения второго кода. Она поможет, например, точнее оценить риск самоубийства у человека, страдающего депрессиями. Если риск действительно высок, в качестве следующего шага Моше Шиф и его коллеги планируют целенаправленно воздействовать на модель метилирования ДНК лекарственными препаратами.

Правда, пока подобные препараты — дело далекого будущего. В настоящий момент Майкл Мини работает над поисками признаков эпигенетического воздействия на поведение людей, выросших в сравнительно нормальных условиях, что также может подтвердить результаты знаменитых опытов с крысами. И потому, вероятно, довольно скоро он сможет подробнее рассказать, как надо себя вести, чтобы наши дети стали симпатичными, открытыми людьми, которые способны справиться с любой психической нагрузкой.

В рамках рассчитанной на пять лет исследовательской программы MAVAN ^[7] он намерен выяснить, как сказывается на развитии детей степень родительской заботы. Если коротко, ставится вопрос, важно ли, как часто родители ласкают детей и играют с ними, хвалят их, ссорятся с ними либо вообще не обращают на них внимания из-за перезагруженности. И если важно, то насколько.

С этой целью ученый проводит сравнительное исследование развития детей из двух групп — в первую входят отпрыски депрессивных матерей, а во вторую — здоровых. Известно, что матери, страдающие тяжелой депрессией, не способны на устойчивую нежную привязанность к детям. Задача Майкла Мини — определить возможные эпигенетические последствия такого поведения. (Само собой разумеется, что параллельно он предлагает больным матерям лечение их недуга.)

Некоторые исследования уже показали: материнская депрессия увеличивает опасность развития у малышей синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ, или «синдром непоседы»), они растут более агрессивными и замкнутыми. Изучение биографий людей, страдающих хронической депрессией, дополняет эту картину. «Из них видно, что такие люди уже в раннем детстве испытывали недостаток надежных социальных связей», — говорит Иоахим Бауэр.

Теперь Майкл Мини с помощью регулярных анализов крови наблюдаемых детей надеется выяснить, насколько велика в этом роль второго кода. Замеряется активность 22 генов, влияющих на социальное поведение людей. На основании опросов и непосредственного наблюдения дополнительно создается картина поведения родителей и детей — изучается степень их агрессивности, обучаемости и робости. Ожидается, что совокупность этих

обследований даст возможность выяснить, как развиваются эпигеномы тестируемых из двух групп и какое влияние оказывает различное поведение матерей.

Результатов с нетерпением ждут многие ученые, журналисты и заинтересованные родители, ибо они могут прояснить, как в будущем общество станет обходиться с некоторыми из самых невинных своих членов — маленькими детьми.

Травмы и их последствия

Март 2009 года — шестая годовщина вступления международных сил в Ирак. В стране, расположенной на берегах рек Тигр и Евфрат, дислоцированы 150 тысяч американских солдат. Всего с начала войны в жестоких боях участвовало больше миллиона их сослуживцев. Почти четыре тысячи погибли.

Число выживших, у которых после возвращения домой возникли психические проблемы, точно не известно. Ясно одно — их пугающе много. Расследование телеканала Си-би-эс показало, что уровень самоубийств среди американских ветеранов последних войн значительно выше среднего уровня по стране. В соответствии с этими данными он составляет 20 самоубийств на 100 тысяч человек, тогда как для обычного населения на те же 100 тысяч приходится только 8,9 случаев суицида.

Предполагается, что причина высокого уровня самоубийств среди ветеранов — психический недуг, которым заболевают многие люди после очень интенсивного продолжительного и страшного опыта: посттравматическое стрессовое расстройство. Опыт войны оставил след в мозгу солдат. Они опустошены, у них отсутствует мотивация, наблюдаются нарушения сна и концентрации, приступы страха и паники, депрессивные атаки, внезапное сердцебиение и спонтанные, приходящие как бы ниоткуда навязчивые мысли о самоубийстве.

То, что военный опыт очень часто приводит к посттравматическим расстройствам, столь же известно, сколь очевидно. Однако устойчивые расстройства уже после травмы остаются также примерно у семи процентов жертв транспортных аварий и пятидесяти процентов жертв изнасилования и жестокого физического обращения. Подвержены им также врачи «скорой помощи», полицейские и машинисты локомотивов. «Почти восемь процентов обычного населения хоть раз в жизни страдает от посттравматических стрессовых расстройств», — утверждает психосоматик Иоахим Бауэр.

Но почему эти люди не могут избавиться от своего негативного опыта? Почему следствие травмы обособливается и продолжает существовать даже тогда, когда тускнеет воспоминание о самой травме? Исследователи мозга предполагают, что у пострадавших психотравма до такой степени расстраивает тонко сбалансированную систему взаимодействия сигналов опасности, страха и эмоций, что она не может вернуться в нормальное состояние сама по себе. Эти системы устойчиво перепрограммированы.

Похоже, особенно сильно страдает главный центр эмоций и страха в мозжечковой миндалине. «В результате психотравмы мозжечковая миндалина надолго сохраняет повышенную чувствительность», — объясняет Иоахим Бауэр. Пункт управления эмоциональным контролем настроен неправильно. «Теперь носитель эмоциональной памяти реагирует на повседневные ситуации гораздо лабильней, чем прежде», — добавляет ученый.

Толчок к развитию заболевания дают, по всей вероятности, нарушения в системе гормонов стресса и слишком длительное перенасыщение мозга медиаторами, транслирующими чувство паники. Эти сигналы постоянно вмешиваются в процесс регуляции ДНК-активации в нервных клетках. И в зависимости от индивидуальных особенностей эпигеномы рано или поздно реагируют на это. Они изменяются, и с этого момента вовлеченные в процесс клетки

следуют новой программе активации генов. Если этот порог пройден, начинает развиваться болезнь.

Конечно, люди по-разному реагируют на психические нагрузки. Что для одних травма, для других — лишь повод грустно улыбнуться. Наблюдения Майкла Мини и Дирка Хельхаммера позволяют предположить, что виной тому может быть пережитое, например, в утробе матери или сразу после рождения, что, как уже доказано, тоже перепрограммирует наследственный материал. Поэтому невозможно предсказать, насколько выносливой будет психика того или иного человека и какой силы переживания или психические нагрузки смогут нарушить его равновесие.

Возникновение практически любого психического заболевания — будь то депрессия, пограничное расстройство личности, невроз страха и навязчивых состояний, шизофрения или посттравматическое стрессовое расстройство — зависит от очень многих различных факторов. Конкретные гены, унаследованные от родителей, определяют большую или меньшую склонность к таким заболеваниям. Сюда добавляются и внешние раздражители, а также неблагоприятная эпигенетическая программа.

Ведь метильные группы, гистоновые хвосты и микро-РНК на ДНК соответствующих нейронов выполняют роль своего рода носителей информации о предшествующем жизненном опыте — как давнишнем, так и самом недавнем. Таким образом, в числе других факторов местоположение и форма эпигенетических переключателей определяет уровень восприимчивости психики того или иного человека, а также то, насколько легко она выходит из равновесия. Например, психиатры придерживаются мнения, что одна из основных причин так называемого пограничного расстройства личности кроется в том, что в раннем детстве человек подвергался насилию или жестокому обращению.

На сегодняшний день это самый распространенный психиатрический диагноз, что, конечно же, заставляет задуматься. Однако обратное неверно: не всякий человек с таким диагнозом подвергался насилию. Во взрослом состоянии больные с пограничным расстройством личности отличаются неадекватным восприятием самих себя, они обособляют части своей личности, отделяют их от себя, часто поступают парадоксально и склонны к депрессиям. Но прежде всего они пугающе часто идут на самоубийство.

Возможно, второй код причастен и к этим явлениям. Во всяком случае, результаты исследований Макгована, касающиеся мозговых клеток самоубийц, которые в детстве пережили психотравму, явно свидетельствуют в пользу этого предположения. Сегодня многие психиатры считают, что пограничное расстройство личности по сути своей — разновидность посттравматического расстройства. Просто травму и начало болезни разделяет довольно длинный отрезок времени.

Почему помогает психотерапия

Итак, психические расстройства могут быть нежелательным последствием слишком интенсивного сообщения эпигенома мозга с внешней средой. Вместе с другими факторами эпигенетические переключатели меняют биохимический баланс нервной системы. Поэтому все большее число ученых придерживаются мнения, что душевные болезни имеют прежде всего физиологическую, иначе говоря, физическую основу. К таким специалистам относится, например, Флориан Хольсбоер, много лет возглавляющий Институт психиатрии Общества Макса Планка (Мюнхен). «Депрессия — это в основе своей нарушение обмена веществ мозга, подобно тому, как диабет — нарушение энергетического обмена», — считает он.

Хольсбоер обследовал двадцать свидетелей террористической атаки 11 сентября 2001 года, которые с близкого расстояния наблюдали, как два самолета врезались в башни нью-йоркского Всемирного торгового центра и по сей день страдают тяжелыми психическими расстройствами. Во время сравнения с одинаковой по численности группой свидетелей, у которых не наблюдалось психических последствий, выяснилось, что у больных большое число сверхактивных генов стресса, тогда как у других обследуемых подобная повышенная активность не наблюдалась. «Одиннадцатое сентября оставило след в геноме людей, которые до того были психически здоровы, а теперь страдают хроническими заболеваниями», — комментирует Хольсбоер.

В свете таких результатов он надеется, что когда-нибудь эпигенетика откроет новую страницу в лечении посттравматических расстройств. «Все сейчас находится в развитии», — добавляет он. Хольсбоер видит в новых открытиях большой потенциал: если мозг способен меняться даже во взрослом состоянии, значит, можно на биохимическом уровне направить его развитие в положительную сторону.

К таким же выводам пришли специалисты по психиатрии Надя Цанкова и Эрик Нестлер из Техасского университета (Даллас, США) в результате разнообразных экспериментов, которые проводит их группа, изучающая возникновение у животных самых разных психических заболеваний. Например, они провоцируют у мышей своего рода депрессию или посттравматические стрессовые расстройства, помещая их на долгое время в тесные клетки вместе с более сильными сородичами. Этот длительный стресс делает их пассивными, вялыми и боязливыми. «У мышей, подвергшихся многократной агрессии, развивается устойчивое отвращение к социальным контактам», — сообщает Нестлер.

Отыскивая причины подавленного состояния подопытных животных, ученые обнаружили эпигенетические переключатели. Было выявлено, что в нервных клетках гиппокампа эпигенетические изменения гистонов могут снизить максимум на две трети возможную активацию контрольного участка определенного гена. Эта часть наследственного материала кодирует белок, который, как сообщается, влияет на настроение животных.

Разумеется, ученые из Техаса предполагают, что и у людей эпигенетические процессы могут вызывать депрессию. Поэтому на следующем этапе они намерены лечить депрессию «в опытной модели мышь» лекарственными препаратами, которые модифицируют эпигеном.

Нестлер считает, что огромные преимущества нового подхода очевидны: медикамент, перепрограммирующий эпигеномы, будет действовать быстрее и иметь более долговременный эффект, чем традиционные психотропные средства. Как только геновая регуляция соответствующих нервных клеток придет в норму, пациенты смогут прекратить прием препарата. Они перестанут быть хроническими больными и зависимыми от лекарств. Флориан Хольсбоер придерживается такого же мнения. «Благодаря новым эпигенетическим исследованиям клеток мозга я все более убеждаюсь, что Зигмунду Фрейдю самое место в химической лаборатории», — резюмирует он.

Итак, уже сегодня эксперты твердо убеждены в необходимости новых психотропных препаратов, которые будут модифицировать второй код. Конечно, признает Нестлер, пройдет еще немало времени, прежде чем такие лекарства станут использовать для лечения людей. Сначала необходимо более тщательно изучить сложные взаимосвязи, ведущие к развитию психических заболеваний. Но он не сомневается в том, что однажды в психиатрии наступит эпигенетическая эра.

Хольсбоер надеется, что наряду с новыми антидепрессантами появятся также лекарства, с помощью которых можно будет предупредить развитие посттравматических расстройств. Непосредственно после травматического переживания врачи смогут назначать людям,

ставшим жертвами катастроф или изнасилований, а также спасателям такие лекарства, которые предотвратят прикрепление метильных групп к ДНК или модификацию гистонов. Страшное воспоминание не сотрется из памяти, но перестанет постоянно влиять на психику пострадавшего.

Жаль только, что хольсбоеровский препарат для экстренного предотвращения психической травмы сегодня столь же далекое будущее, как и средство против самоубийств, над которым работает Моше Шиф, или эпигенетический антидепрессант — мечта Эрика Нестлера. Тем не менее все эти идеи вселяют надежду в души многих людей, ибо свидетельствуют о том, что обменные процессы в мозге до известной степени поддаются корректировке. Эпигенетические программы изменяемы, следовательно, душевные заболевания и более легкие психические нарушения принципиально излечимы. Если эпигеномы изменятся в нежелательном направлении, этот процесс можно, по крайней мере теоретически, повернуть вспять.

Этот принцип лежит, например, в основе концепции лечения депрессий с помощью регулярных занятий аэробными видами спорта ^[81]; ее с успехом применяют многие психологи, и, как упоминалось в первой главе, очень приветствует специалист по РНК-интерференции Томас Тушль. Предполагается, что спорт улучшает эмоциональное состояние, потому что изменяет баланс дофамина, существенный для многих видов депрессий. Итак, совсем небольшие перемены в образе жизни приводят к росту внутренней мотивации и повышению настроения. Происходит это потому, что воздействие спорта касается и обменных процессов в мозговых клетках, что может дать решающий импульс для долговременного и устойчивого перепрограммирования генома в оздоравливающем, антидепрессивном направлении.

На тех же механизмах основан более чем столетний успех серьезной психотерапии — независимо от разновидности. Представляется, что классические психотерапевтические практики своими успехами, которые давно подтверждены надежными научными исследованиями, не в последнюю очередь обязаны второму коду. По всей вероятности, они модифицируют эпигенетические переключатели, и это приводит к переучиванию наших нервных центров.

Тот, кто месяцами регулярно посещает сеансы вербальной, семейной, поведенческой терапии или на протяжении нескольких лет еженедельно встречается с психотерапевтом, позволяет себе и своему мозгу постоянно получать определенные импульсы. Благодаря этому человек изменяет свою жизнь, создает себе новую среду, которая — если все идет хорошо — рано или поздно оставит след в эпигенетическом коде.

Разумеется, при очень серьезных расстройствах понадобится дополнительная медикаментозная терапия, чтобы предотвратить такие острые реакции, как, например, самоубийство. Разумеется, правильнее всего при выборе терапии положиться на мнение специалиста — например, обратиться в консультационный центр или к семейному врачу. Медики располагают сведениями о признанных профессиональных объединениях, а также смогут отличить предложения шарлатанов от научно обоснованных программ, результаты которых хорошо проверены. Они должны определить, какая разновидность терапии лучше всего подходит для работы с тем или иным нарушением.

Несмотря на то что эпигенетика предлагает очень хорошие объяснения механизма многих психотерапевтических методов, следует проявлять скептицизм, когда самозванные «эксперты по эпигенетике» обещают вам чудесное исцеление. Серьезного, совершенно новаторского и

специализированного метода лечения психических заболеваний, разработанного на базе новой науки, пока не существует.

В настоящее время исследование второго кода и его влияния на человеческий мозг еще не продвинулось настолько далеко, чтобы стать основой целевых психотерапевтических методов. Человек, доказывающий обратное, либо очень наивен, либо ищет быстрой наживы. В лучшем случае это несколько самонадеянный, переоценивающий свои возможности предсказатель. Ибо надежда на то, что через несколько лет действительно появится «эпигенетическая психотерапия», вовсе не лишена основания.

Как эпигеном помогает в учебе

Научных фантастов уже давно занимает идея целенаправленного стирания человеческих воспоминаний. Эту идею блестяще пародирует фильм «Люди в черном». Супергерой агент Джей в исполнении Уилла Смита мужественно сражается со всевозможными инопланетными чудовищами, которые живут среди нас, хитроумно скрываясь либо безупречно маскируясь.

Чтобы не возникло паники, обычное население по возможности не должно ничего знать о деятельности Джея. На тот случай, если по недосмотру кто-то все-таки окажется свидетелем ареста восьминогого, семнадцатоголового или еще какого-нибудь жуткого чудовища, Бюро по борьбе с инопланетянами предусмотрительно снабдило Джея спецсредствами. Агент хватает черную палочку и направляет ее кончик в глаза свидетелю, а сам надевает черные очки. Черная штучка при этом испускает яркую молнию, которая вызывает мгновенную амнезию, — и свидетель более не в состоянии вспомнить о каких-либо чудовищах.

История эта не столь утопична, как кажется. В Алабамском университете (Бирмингем, США) существует лаборатория, в которой химическим способом вызывают амнезию у крыс. Нейробиологи Кортни Миллер и Дэвид Суитт сначала приучают подопытных животных к страху, время от времени помещая их в маленькую тренировочную клетку, по полу которой периодически пропускают слабые и неопасные, но болезненные разряды тока. Крысы быстро понимают, насколько неприятно находиться в этой клетке, и всякий раз замирают от страха, когда вновь попадают туда, если непосредственно после первого негативного опыта исследователи не вводят им в так называемую CA1-область гиппокампа вещество под названием «зебулярин». Тогда у большинства животных стирается память о тренировочной клетке, и на следующий день они обследуют ее добровольно и с любопытством, как будто попали туда впервые.

Очевидно, вещество вызывает частичную потерю памяти. Причем способность животных к обучаемости несколько не страдает. Повторно испытав неприятные ощущения от электроразрядов и не получив после этого инъекции зебулярина, большинство крыс на следующий день демонстрируют типичную реакцию замирания от страха, которая показывает: они прекрасно знают, что их ждет.

До этого момента результаты нейроисследований Миллер и Суитта не производят особого впечатления, поскольку в последнее время уже появились публикации, в которых исследователи мозга доказывают, что могут влиять на обучаемость подопытных животных посредством манипуляции генами мозга. Но при этом они напрямую отключали те части генома, которые отвечают за усиление и создание новых связей между нервными клетками. Давно известно, что эти процессы составляют основу всякого обучения.

А зебулярин действует на более глубоком уровне: он подавляет упоминавшийся в первой главе фермент ДНК-метилтрансферазу (DNMT), с помощью которого метильные группы прикрепляются к ДНК, тем самым эпигенетически отключая участки генома. Кроме того, Кортни Миллер и Дэвид Суитт смогли продемонстрировать, что в клетках гиппокампа подопытных животных после отрицательных переживаний наблюдается особенно много DNMT. Эксперимент доказывает, что химическая блокада этого фермента надежно стирает воспоминание. Итак, их новое открытие можно сформулировать предельно кратко: без второго кода и его потенциала изменчивости не существовало бы долговременной памяти.

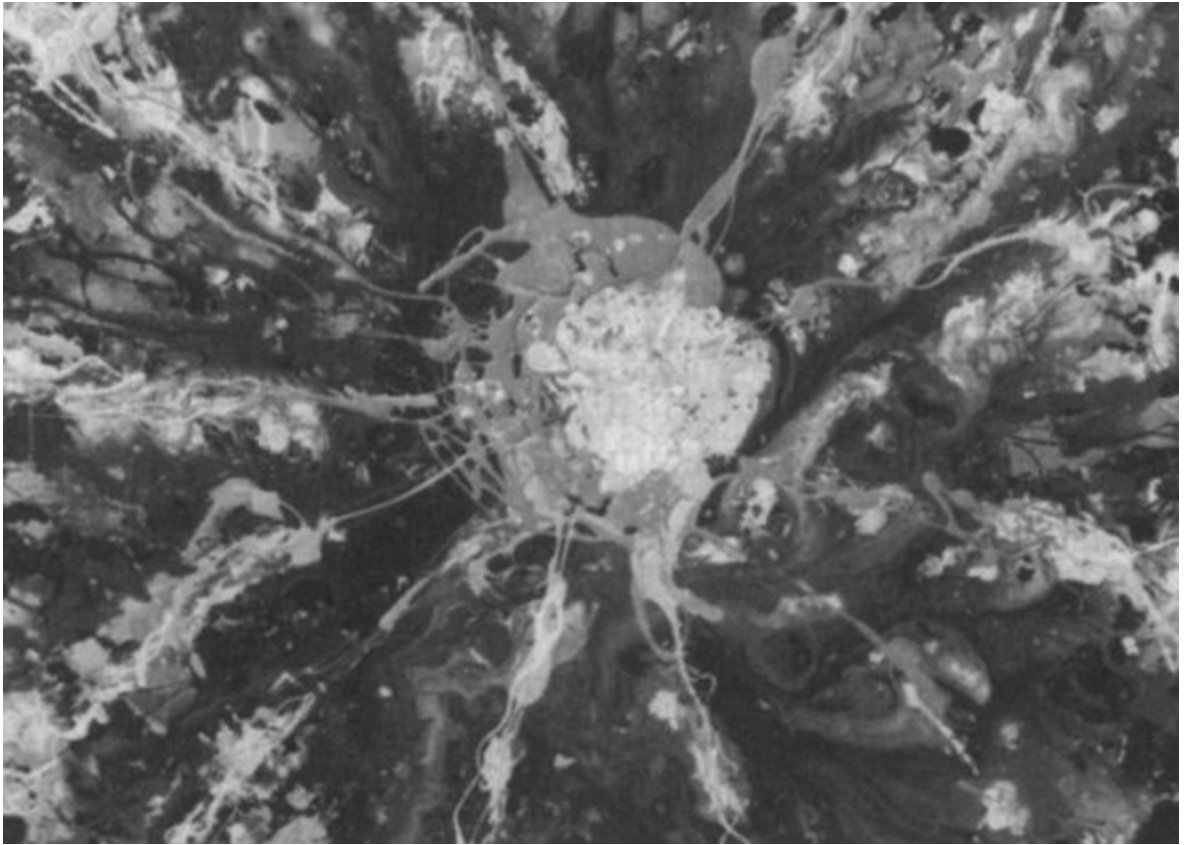
Представляется, что метилирующий фермент способствует формированию воспоминаний, модифицируя эпигенетические переключатели. Миллер и Суитт резюмируют: вероятно, таким образом он — наряду с модификациями структуры гистонов — способствует перенесению информации из кратковременной памяти в долговременную.

Как отмечает швейцарский эпигенетик Изабель Мансуи из Цюрихского университета, ученые из Алабамы первыми доказали, что метилирование ДНК представляет собой активный, важный для формирования памяти процесс. И тем самым наконец подтвердилась идея, которую уже в 1984 году сформулировал лауреат Нобелевской премии Фрэнсис Крик, один из авторов открытия спиральной модели ДНК: «Вероятно, память кодируется в особых участках хромосомных ДНК». Похоже, этими участками как раз оказались включенные или отключенные эпигеномом части наследственного материала.

Когда Кортни Миллер и Дэвид Суитт более пристально исследовали гиппокампы подопытных животных, они даже обнаружили, какие именно участки генома изменяет второй код в процессе формирования памяти: метильными группами блокируется ген, кодирующий специальную фосфатазу — фермент, удаляющий с белков фосфатные группы. Уже известно, что в активном состоянии этот ген помогает стирать лишние воспоминания. Если же он блокирован, воспоминание остается, — очевидно, в этом случае оно не расценивается как лишнее.

С другой стороны, когда нервные клетки переучиваются, они отсоединяют метильные группы, например, на гене так называемого рилина. Как это происходит, пока не известно. Но установлено, что и это изменение помогает работе памяти: рилин способствует образованию и укреплению новых нервных связей. Большое количество рилина в клетке непосредственно увеличивает объем памяти.

Дэвид Суитт убежден, что этот результат — чрезвычайно важный шаг на пути постижения процесса обучения как такового. «Осмелюсь предположить, что выявленная нами регуляция метилирования ДНК — универсальный молекулярный способ, присущий любой форме формирования памяти, — говорит он. — Этот основополагающий механизм нейроны могут использовать везде».



Метилирование ДНК в процессе формирования памяти. Так американский исследователь мозга Дэвид Суитт назвал свою абстрактную акриловую картину. Вдохновили его собственные познания, касающиеся эпигенетики обучения.

Известный генетик Рудольф Йениш из Уайтхэдского института высказывает аналогичное мнение: «Все клетки взаимодействуют со средой через свой эпигеном, почему подобное невозможно внутри мозга?» К сожалению, клетки мозга крайне трудно поддаются изучению и почти не обнаруживают систематических закономерностей, поскольку, по словам исследователя, «ни одна нервная клетка не похожа на остальные». Потому такие взаимосвязи изучены не очень хорошо.

По крайней мере еще одно исследование, в котором, кстати, принимал участие и Йениш, подтверждает тезисы Миллер и Суитта. Кимберли Зигмунд и ее коллеги из Южно-Калифорнийского университета (Лос-Анджелес) сравнили модель метильных групп на ДНК человеческих нервных клеток большого мозга. Там располагаются наша долговременная память и наше сознание. Ученые исследовали образцы, взятые у 125 человек; самым молодым на момент смерти был эмбрион в возрасте 17 недель, самым старым — человек 104 лет.

Результат потрясающий: оказывается, второй код большого мозга меняется в течение всей жизни. Главная тенденция — усиление метилирования ДНК, то есть мозг отключает все больше генов. Но существуют исключения, когда гены, отключенные в раннем детстве, благодаря удалению метильной группы неожиданно получают возможность активироваться в более поздние периоды жизни.

И здесь ученые приходят к тому же выводу: «Метилирование ДНК в большом мозге — динамичный процесс, регулируемый в течение всей жизни». Интересно, что перестройка эпигенома представляется наиболее активной в первые месяцы и годы жизни, когда мозг быстрее всего развивается и больше всего учится.

Оказывается, учеба тоже представляет собой эпигенетический процесс. Что, собственно, не удивляет. Ибо где, как не в мозге, клеткам необходимо перестраиваться в ответ на внешние раздражители. Чтобы вообще функционировать, формировать память и успешно приспособляться к непредсказуемым изменениям окружающей среды, мозгу необходимо в течение всей жизни сохранять способность изменяться и развиваться.

Мозг — самое сложное из всего, что известно человеку. Одна из его основных задач — хранение информации. Память, которой мы обязаны своей человеческой сущностью, обеспечивают многие миллиарды крохотных клеток мозга, способные запоминать и принимать различные состояния.

Голод и наркомания

В конце Второй мировой войны, в сентябре 1944 года, в Нидерландах наступили очень тяжелые времена. Немецкие оккупационные власти перекрыли все пути снабжения, которые вели на запад страны, и обрекли миллионы людей на страшный голод.

Блокада длилась «всего» шесть недель, но, поскольку зима была исключительно холодной и долгой и ситуация со снабжением никак не налаживалась, большинство людей начали нормально питаться только поздней весной. Между февралем и маем 1945 года средний дневной рацион голландцев составлял меньше тысячи калорий. Временами не было никакой другой еды, кроме супа из картофельных очисток, которые выдавали по продовольственным талонам.

Этот эпизод вошел в историю под названием «голодная зима 1944–1945 годов». Ее страшный итог: более 20 тысяч человек умерли непосредственно от недоедания или от его последствий. Особенно трудно пришлось жителям больших городов. Так называемые «дочери голода» до крови сбивали себе ноги, так как семьи посылали их в деревни на поиски еды. Их матери на велосипедах ездили за продуктами в северные или восточные части Голландии, которые голод затронул меньше. Множество бездомных людей скиталось по стране в надежде на милосердие крестьян.

Но именно это трудное время помогает сегодня науке продвинуться в своих исследованиях. В рамках большого эпидемиологического исследования ученые вот уже полтора десятилетия наблюдают, какие долговременные физические и психические последствия имел голод для испытавших его людей. Так что эта страшная голодная зима еще не раз будет упомянута на страницах книги.

Эрнст Франзек из Центра психического здоровья Баумана (Роттердам) и его коллеги опросили две группы людей, родившихся в Голландии между 1944 и 1947 годами. Одна группа состояла из наркозависимых пациентов Роттердамской наркологической клиники, другая — из совершенно нормальных жителей города.

Результат был опубликован в 2008 году. Он оказался столь же предсказуемым, сколь и статистически однозначным: если будущие матери во время голодной зимы находились в первом триместре беременности, у их детей до сих пор велик риск стать наркоманами. В абсолютном выражении цифры не так уж высоки, поскольку в любом случае подавляющее большинство людей не становятся наркоманами. Тем не менее ученые считают, что такой результат должен иметь физиологическое объяснение. Они предполагают, что его можно найти в эпигенетически зафиксированном отклонении развития тех частей мозга, которые стимулируют развитие наркомании.

Речь идет о системе вознаграждения, то есть о совокупности тех мозговых центров, которые после позитивного опыта высвобождают медиаторы дофамин и серотонин, вызывая тем самым мотивирующие эмоции. Давно известно, что у людей они провоцируют развитие наркомании. Но пока не известно, какие именно факторы определяют, кто более других предрасположен к наркомании, быстрее входит в состояние ломки в случае отмены наркотика и тяжелее его переносит.

Исследование Эрнста Франзека позволяет заключить, что недостаточное питание и, возможно, также длительный психический стресс, вызванный голодом у будущих голландских матерей, спровоцировали эпигеномы головного мозга детей, находящегося в стадии формирования, на ошибочные переключения. Однако, как считает Франзек, «голод в период после первых трех месяцев беременности не приводил к повышенному риску наркомании». Это подтверждает предположение, «что формирование системы вознаграждения в мозге происходит именно в первые месяцы беременности». После этого система уже сформирована и голод не может причинить эпигенетический «вред», по крайней мере в этой сфере.

Наркомания и прочие виды зависимости относятся к так называемым комплексным психическим заболеваниям, при которых, наряду с наследственностью, важную роль играют факторы окружающей среды. Работа роттердамских ученых показала, что именно они в критический период развития могут повлиять на предрасположенность человека к наркомании.

Но эпигенетика может объяснить не только то, почему некоторые люди склонны к наркомании, но и то, отчего некоторые вещества вызывают зависимость и как такая зависимость функционирует, уверены техасские психиатры Эрик Нестлер и Уильям Рентел. Они пишут: «Растет количество доказательств, что устойчивые изменения генной активности в соответствующих нервных клетках системы вознаграждения по крайней мере отчасти основаны на эпигенетических механизмах».

Например, уже выявлено, каким образом кокаин действует в прилежащих ядрах мозга, известных как центр мотивации. Он самыми разными способами перестраивает гистоновые хвосты на геноме клеток. Другими словами, не только предрасположенность к наркозависимости, но и сама зависимость — до известной степени эпигенетический феномен. Люди переживают ломку и часто физически и психически не в состоянии отказаться от наркотика, потому что изменились переключатели на геномах клеток в системе вознаграждения.

Следовательно, и здесь открывается поле для применения эпигенетической фармакологии: если бы какой-то препарат в нужных местах модифицировал химические структуры на хвостах гистонов, он смог бы, по крайней мере теоретически, моментально вылечивать наркоманов.

Аутизм, ФАС, шизофрения: ошибки второго кода?

Исследователи мозга предполагают: что справедливо для наркомании, может иметь решающее значение и для других комплексных психических заболеваний. Эпигенетически зафиксированные нарушения роста и раннего развития нервной системы — третий фактор, определяющий предрасположенность к заболеваниям. Два других — гены и внешние факторы.

Поэтому будущие матери должны проявлять особую осторожность именно в первое время после зачатия, когда у эмбриона формируются спинной и головной мозг. Чрезмерные физические и психические нагрузки, алкоголь, большое количество кофеина, никотин, запрещенные наркотики всех видов и курсы похудения должны быть в это время абсолютным табу, как, впрочем, и в остальные месяцы беременности. В дальнейшем это наверняка будет способствовать снижению риска психических заболеваний у ребенка.

Но пожалуйста, не впадайте в панику — обратное верно лишь в исключительных случаях. Если матери — не важно, по какой причине, — пренебрегают указанными правилами, автоматически это не означает, что у них родится больной малыш или ребенок, который заболеет позднее. Для этого большинство возможных заболеваний слишком многосторонни.

Только для таких наркотиков, как алкоголь и никотин, которые регулярно отравляют организм ребенка, не может быть никаких извинений. Немногие знают, что алкоголь поступает в кровь плода в той же концентрации и с той же скоростью, что и в кровь матери. Но выводится в 25 раз медленнее и может нанести развивающемуся детскому мозгу сильный и неизгладимый вред. Сам собой напрашивается вывод, что ошибочные эпигенетические переключения также по большей части вызваны этими отравлениями.

Давно известной рекомендации воздерживаться от алкоголя во время беременности следуют все еще слишком редко. Об этом свидетельствуют последние данные по Германии: в 2008 году в рамках опроса, проведенного в берлинской клинике Шарите, 58 % беременных женщин показали, что время от времени пьют алкогольные напитки. Слишком большое число женщин, если иметь в виду последствия. Каждый год в стране рождаются десять тысяч явно отравленных алкоголем детей, из них четыре тысячи — с тяжелым психическим и соматическим заболеванием, фетальным алкогольным синдромом (сокращенно ФАС).

«Не существует однозначного предельно допустимого количества алкоголя для безопасного употребления во время беременности», — говорит Сабине Бетцинг, уполномоченная правительства ФРГ по делам наркотиков. Абсолютный отказ от алкоголя во время беременности «обязателен». Если у ребенка очень серьезные нарушения, врачи обнаруживают их сразу после рождения. В этом случае ребенку с 80-процентной вероятностью потребуются пожизненный уход.

Может случиться и так, что у кого-то обусловленные алкогольным отравлением аномалии развития вообще незаметны или проявятся позднее. Принимая во внимание все это, невозможно даже предположить, сколько детей были бы немного сообразительнее, спокойнее, общительнее или просто здоровее, если бы их матери во время беременности серьезнее относились к рекомендации воздерживаться от алкоголя.

Итак, беременным следует соблюдать осторожность во многих отношениях. Об этом свидетельствует также другое исследование 2008 года. Али Хашан и его коллеги из Манчестерского университета проанализировали данные по 1380 тысячам датчан. Речь идет о матерях и их детях, рожденных между 1973 и 1995 годом. Среди матерей у 36 тысяч женщин незадолго до или во время беременности умер или очень серьезно заболел близкий родственник.

При подробном анализе данных исследователи смогли однозначно выделить группу людей, у которых риск заболевания шизофренией на две трети превышает средний уровень. Их матерям в первые месяцы беременности пришлось пережить смерть близкого родственника. Такое же трагическое событие в другой период столь сильно не повлияло бы на риск заболевания шизофренией у детей. Из этого психиатры делают вывод, что — как показали и

обследования наркоманов — формирующийся головной мозг особенно восприимчив к таким отрицательным внешним воздействиям, как стресс матери. Он вызывает разбалансировку в нейронной сети, что, в свою очередь, повышает степень предрасположенности к болезни.

О том, что именно экстремальная нагрузка оставляет заметные следы в мозге плода, говорят результаты другого исследования: если матерям пришлось пережить не смерть, а «всего лишь» болезнь близкого родственника (рак, инфаркт или другое тяжелое заболевание), то чисто статистически риск позднейшего заболевания их детей шизофренией не возрастает.

Очень интересное объяснение возникновения шизофрении, в котором эпигенетика также играет центральную роль, предлагают Гурджит Сингх и Амар Клар из Национального института злокачественных новообразований (Фредерик, США). Как утверждает Клар, «предрасположенность к таким болезням, как шизофрения, аутизм или маниакально-депрессивные расстройства, может возникнуть, если различие между двумя полушариями головного мозга человека очень велико или одно из полушарий развивалось неправильно».

Ученые пытаются ответить на вопрос, почему два полушария головного мозга человека вообще отличаются друг от друга. И обнаружили, что у каждого человека эпигенетически различаются даже те клетки, из которых позднее разовьются полушария головного мозга. Как утверждает Амар Клар, здесь же решается, будет ли человек левшой или правой. А если различия между полушариями слишком велики, это повышает риск психических заболеваний. Амар Клар говорит в этой связи о «генетическом заболевании без мутации».

Все очевидней становится, что это определение применимо к гораздо большему числу заболеваний, чем признают традиционно мыслящие генетики. Модификации, которые могут быть причиной патологического развития, они ищут почти исключительно в геноме, не учитывая при этом, что неправильное переключение эпигеномов может иметь аналогичные последствия.

«В этом случае мы говорим об эпимутациях», — объясняет Бернхард Хорстхемке из Эссенской университетской клиники. Он специализировался на изучении и лечении некоторых заболеваний, которые развиваются по этой причине. Правда, речь идет об очень редких тяжелых нарушениях психического и физического развития, например, таких, как синдром Ангельмана или синдром Прадера — Вилли.

Бернхард Хорстхемке изучает эти болезни прежде всего потому, что хочет помочь больным детям и их родителям. Но эти исследования приносят и новые знания. «Мы много узнаем о том, что происходит во всем организме, если нарушена эпигенетическая система, — поясняет эссенский ученый. — Ведь мы изучаем типовые заболевания, при которых явно видна связь между эпимутацией и ее последствиями, и потому она исследуется детально».

Поскольку ошибочное эпигенетическое переключение в случае с этими заболеваниями происходит на ранней стадии развития, страдает весь организм или по крайней мере значительные его части. Несравнимо труднее поставить диагноз «эпимутация» в тех случаях, когда сбой происходит в более поздний период развития и затрагивает только части какого-либо органа, как это происходит, например, при патологических процессах в мозге, возможно предопределяющих ФАС, шизофрению или аутизм.

Большая часть следующей главы будет так или иначе посвящена именно эпимутациям, поскольку они вплотную приближают к нам, обычным людям, сложную, часто несколько абстрактную науку, изучающую второй код. Ученые уже совершенно точно знают, что

ошибочные патологические изменения второго кода могут вызывать также ряд онкологических заболеваний. Эксперты предполагают, что и это еще не все. Как считает Бернхард Хорстхемке, «причастность эпимутаций ко всем возможным человеческим болезням сильно недооценивается».

В принципе, все болезни, развивающиеся вследствие отключения того или иного мутировавшего гена, не исключено, имеют еще и эпигенетическую причину, поскольку ген может быть отключен метильной группой, подходящей микро-РНК или прочным прикреплением гистона. Утверждение это не бездоказательно: статистически патологическая модификация второго кода намного вероятнее, чем настоящая мутация ДНК.

Согласно Хорстхемке, существуют критерии, по которым можно заключить, что одна из причин возникновения болезни — эпигенетические факторы. «Эти критерии соответствуют прежде всего так называемым комплексным заболеваниям, то есть как раз таким массовым социальным недугам, как диабет, сердечно-сосудистые заболевания или болезнь Альцгеймера». Строго говоря, даже старение можно считать эпигенетической болезнью, поскольку — теоретически — чем старше мы становимся, тем больше накапливается перестроек на эпигеноме, а они в конечном счете приводят к усилениям болезней и малой продуктивности человека.

Но есть и хорошая новость. Генетические дефекты нельзя исправить, изменив образ жизни, питание, физическую нагрузку и круг общения, однако на второй код наших клеток все эти действия влияют очень хорошо. По своей воле мы можем, по крайней мере, немного воспрепятствовать или поспособствовать многим эпимутациям и даже сделать их обратимыми. Эти изменения — часть нашей биологической судьбы, а она — в наших руках.

4

Эпигенетика здоровья: профилактика начинается в утробе матери

Развод сокращает жизнь

Кто бы мог подумать — по статистике, когда супружеская пара разводится, это стоит женщине 9,8 лет жизни, а мужчине — 9,3. У гипертоников развод отнимает соответственно 12,4 или 7,4 года жизни. А жизнь заядлых курильщиков сокращается на 22 или 18,2 года соответственно. Довольно убедительный аргумент отказаться наконец от никотиновой палочки!

Это лишь небольшая часть неожиданных результатов модельных расчетов, опубликованных в 2008 году Эленой Муг, Анной Крузе и Габриелей Добльхаммер из Института демографических исследований Общества Макса Планка (Росток). Чтобы выяснить, как сказываются различные события на продолжительности жизни среднего немца, они проанализировали большое количество баз данных.

Затем исследовательницы смоделировали воображаемых женщину и мужчину 50 лет, соединяющих в себе все свойства, которые, в соответствии с этим анализом, способствуют продлению жизни. К упомянутым свойствам относятся отказ от курения и отсутствие таких хронических болезней, как диабет или гипертония. Затем они просчитали, на сколько лет статистически сократится оставшаяся 50-летнему человеку жизнь, если исключить лишь один из позитивных факторов.

Разумеется, эти результаты невозможно применить к реальной жизни, поскольку таких идеальных людей не существует, а отдельные жизненные факторы невозможно изолировать друг от друга. Так что ни в коем случае нельзя просто суммировать полученные цифры. И если в 50 лет бросить курить, не изменив свою жизнь ни в каком другом отношении, не стоит

ожидать, что проживешь в результате на 20 лет дольше. Тем не менее из этих расчетов можно сделать конкретные выводы о том, как сильно влияют на здоровье образ жизни, а также наши социальные и жизненные обстоятельства.

Во-первых, ростокские ученые зафиксировали положительную тенденцию: люди в Германии, как и во всех развитых странах, живут все дольше. В 2006 году средний немец доживал до 77 лет, а средняя немка — до 82 лет и четырех месяцев.

Продолжительность жизни растет начиная со Средних веков. Решающим фактором стал прежде всего прогресс в области медицины и гигиены. Но его позитивный эффект представляется сегодня, по крайней мере для молодых людей, уже исчерпанным. Сравнение уровня смертности в разных возрастных категориях показывает, что общая смертность снижается почти исключительно за счет старшего поколения. Молодых людей в 2006 году умерло почти столько же, сколько умирало ежегодно в 1990-е.

Точнее говоря, по данным демографического анализа, увеличением общей продолжительности жизни мы обязаны мужчинам старше 55 и женщинам старше 65 лет. Во многом этому способствует возросший уровень ответственности в отношении собственного здоровья. Все больше людей уже в молодости заботятся о том, чтобы сохранить бодрость в зрелые годы: придерживаются сбалансированного питания, много двигаются и прибегают к другим профилактическим мерам.

«Сколько лет еще остается после пятидесяти, зависит от целого ряда факторов, которые также могут влиять друг на друга и в совокупности определяют профиль риска», — пишут авторы исследования. Многие из этих факторов начинают действовать уже в молодом возрасте. Решающее воздействие оказывают такие условия жизни, как «модель семьи, образовательный уровень или профессиональная квалификация, уровень доходов или социальный статус, повседневные физические и психические нагрузки или вредные привычки, а также индивидуальная история болезни».

Благодаря этим модельным расчетам удалось дать количественную оценку значимости отдельных факторов, сокращающих продолжительность жизни: на первом месте с большим отрывом находится нездоровый образ жизни. Наиболее тяжелые последствия имеют повышенная тяга к таким «удовольствиям», как алкоголь (у женщин — минус 23,1, у мужчин — минус 16,2 года) и курение (см. выше), а также диабет (у женщин — минус 20,8, у мужчин — минус 21,4 года). По крайней мере в случае так называемого старческого диабета, то есть диабета второго типа, налицо связь заболевания с неумеренным и несбалансированным питанием и недостатком движения.

Поражает и заставляет задуматься, сколь серьезны последствия нездорового образа жизни. Вызывает изумление также весомость воздействия социальных факторов: не один только развод уносит годы жизни, но и безработица (у женщин — минус 12,6, у мужчин — минус 14,3 года), и низкий уровень образования (у женщин — минус 9,1, у мужчин — минус 7,2 года).

Абсолютно очевидно: долгая, здоровая жизнь — не случайность. Окружающая среда — а следовательно, и второй код — наряду с другими факторами отвечает за то, как долго мы сохраним бодрость, обнаружится ли у нас серьезное, сокращающее жизнь заболевание и когда мы умрем.

Впрочем, существует еще один серьезный фактор воздействия. Его ростокские ученые не смогли проанализировать, поскольку о реальном влиянии этого обстоятельства по сей день

нет надежных, поддающихся количественной оценке данных. Предполагают, что продолжительность жизни зависит также от того, что наша мама ела во время беременности и чем родители кормили нас в первые годы жизни.

Мы то, что ела наша мама

Обычные желтые мыши агути вызывают жалость. Они толстые, вялые, а в старости легко заболевают диабетом или раком. Разве что светло-желтый, почти золотистый окрас их шерстки можно счесть более красивым, чем бурый мех совершенно нормальных мышей.

Цвет меха многих грызунов зависит от так называемого «гена агути». В нем содержится код фермента, который заставляет волосяные фолликулы вырабатывать вместо положенного черного пигмента более светлый вариант. В результате смешения пигментов возникает бурый цвет. Если ген агути неактивен, зверьки будут черными. А если гены агути в разных частях тела работают с разной степенью активности (что, кстати, тоже регулируется эпигенетически), зверьки будут полосатые, тигрового окраса или пятнистые.

У желтых агути фрагмент ДНК, регулирующий окрас, модифицирован в такой степени, что кодируемый им фермент практически полностью подавляет выработку черного пигмента. А поскольку этот медиатор нарушает также несколько других важных систем регулирования обмена веществ, то животные очень быстро набирают вес, у них возникают проблемы с выработкой инсулина и их сопротивляемость образованию злокачественных опухолей значительно ниже, чем у обычных агути.

Именно в этой сфере был проведен эксперимент, ставший большим достижением эпигенетики. В 2007 году ученый Рэнди Джертл, ответственный за его проведение, был даже номинирован на звание «Человек года», присуждаемое журналом «Тайм». Несколько лет назад этот токсиколог и исследователь рака из Дюкского университета (Дарем, США) и его сотрудник Роберт Уотерленд решили давать беременным желтым агути большое количество определенной пищевой добавки. Они хотели выяснить, не повлияет ли это на окрас потомства.

«Мы знали, что на промоторе гена агути есть участок, к которому могут особенно легко присоединяться метильные группы и таким образом выключать этот ген, — вспоминает Рэнди Джертл. — Итак, мы подумали: если повлиять на метилирование в клетках детенышей через корм матери, то с большой вероятностью это скажется на окрасе меха, с которым они родятся». Ученые подмешали в корм для беременных самок вещества, способствующие механизму метилирования (так сказать, хорошо смазывающие его), — фолиевую кислоту, витамин B₁₂, холин и бетаин. Эти вещества нужны для функционирования всем ферментам, «приклеивающим» метильные группы к ДНК. Другие беременные агути получали обычный корм.

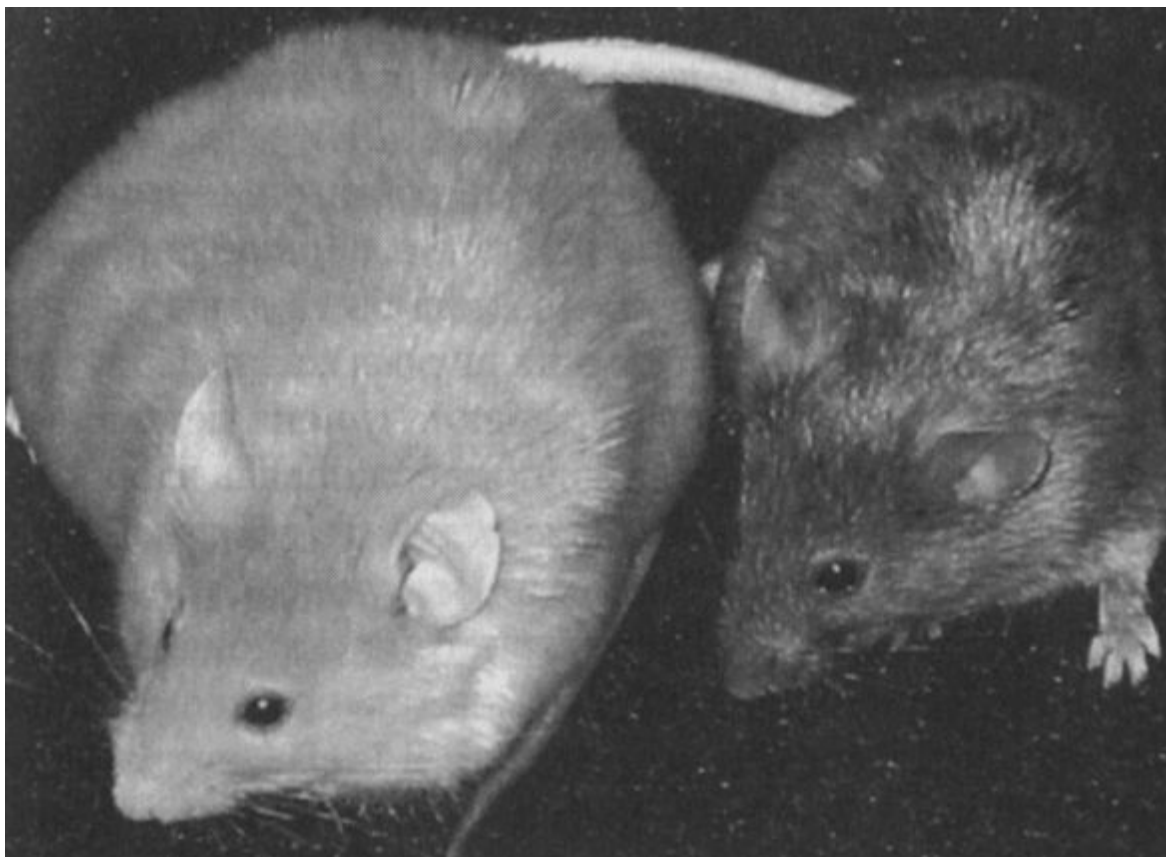
И действительно, оказалось, что детеныши в обеих группах родились с мехом разного окраса. Грызуны, посаженные на «метилирующую диету», родились преимущественно нормальными, бурыми, поджарыми, они и в дальнейшей жизни становились толстяками не чаще, чем обычные мыши агути. А самки, которые не получали специального корма, произвели на свет желтых малышей. Несмотря на эти различия, все детеныши унаследовали дефектный ген агути.

И наконец — главное открытие Уотерленда и Джертла: у зверьков с бурой шерсткой к гену агути прикреплялось значительно больше метильных групп, чем у толстых желтых зверьков. Очевидно, что вызывающий болезнь участок ДНК был отключен в период эмбрионального развития. И, судя по всему, причиной тому была «метилирующая диета».

«Нам давно было известно, что рацион матери сильно влияет на степень болезненности потомства, но мы никак не могли объяснить эту причинно-следственную связь, — поясняет исследователь рака Рэнди Джертл. — А потом мы первыми показали, как целенаправленное изменение рациона питания матери может на всю жизнь изменить экспрессию генов у ее потомства, не производя модификаций самих генов».

Человек — то, что он ест, это очевидно. Но теперь стало ясно: мы — еще и то, что ела наша мама. Ибо разумеется, ген агути — не единственный участок ДНК, который можно метилировать. И грызуны — не единственные существа, у которых в период эмбрионального развития эпигенетически отключаются гены. У желтых агути ученые из Дарема обнаружили принципиальную закономерность, которая наверняка так или иначе действует и в человеческом организме.

Новейшие опыты на животных доказывают даже, что недостаток определенных компонентов питания влияет на второй код уже в период, близкий к зачатию. Кевин Синклер и его коллеги из Ноттингемского университета (Великобритания) давали овцам в течение восьми недель до и шести дней после оплодотворения специальный корм с несколько пониженным содержанием эпигенетически значимых витаминов и микроэлементов. Затем подсаживали эмбрионы овцам, получавшим обычный корм, чтобы остановить воздействие неполноценного питания.



Все зависит от питания матери. Толстый желтый или поджарый коричневый? У желтых агути в лаборатории Рэнди Джертла это определяется прежде всего кормом матери в период беременности.

Ягнята рождались с обычным весом и в остальном выглядели совершенно нормально. Долговременное сравнение с такими же подсаженными ягнятами, матери которых постоянно хорошо питались, принесло удивительные результаты. «Умеренное, в рамках физиологических норм раннее изменение рациона привело к тому, что взрослые особи были тяжелее и толще, чем другие животные», — пишут исследователи. Кроме того, преимущественно у особей мужского пола наблюдались изменения иммунной системы, нарушения регуляции уровня сахара в крови и повышенные показатели кровяного давления. Ранее ученым никогда не удавалось столь однозначно доказать, что существенные для состояния здоровья факторы у млекопитающих начинают действовать в самые первые дни после оплодотворения.

Чтобы отбросить последние сомнения, Кевин Синклер проанализировал эпигеномы в клетках печени овец. Модели метилирования ДНК в обеих группах оказались абсолютно разными: на каждом 25-м возможном участке гены у одних животных были выключены, а у других — нет. Стало ясно, что с высокой долей вероятности причина различного состояния здоровья взрослых особей — измененный эпигенетический код.

Предполагается, что у человека ферменты тоже могут прикреплять первые метильные группы к ДНК уже тогда, когда эмбрион начинает формировать органы и конечности. Следовательно, каждому из нас уже в первые дни после слияния яйцеклетки и сперматозоида были даны важные направления развития на всю оставшуюся жизнь. Но так рано матери, как правило, еще не знают, что они беременны, и могут помочь ребенку, лишь придерживаясь здорового питания. Так что женщины должны думать о богатой витаминами пище, когда еще только планируют беременность.

Эти наблюдения хорошо иллюстрирует пока недостаточно подробно изученный феномен так называемого расщепленного позвоночника, *Spina bifida*. В Центральной Европе с этим пороком рождается приблизительно каждый тысячный ребенок. Теперь уже известно, что этот серьезный, а в худшем случае смертельный порок развития позвоночника можно предотвратить, если беременные женщины станут принимать достаточное количество фолиевой кислоты. Это же касается расщепления нёба (волчьей паста). Поэтому сегодня в продаже есть поваренная соль, обогащенная фолиевой кислотой. Кроме того, женщинам, которые хотят забеременеть, часто дополнительно, в качестве пищевой добавки, прописывают препараты с этим витамином. А в Канаде и США законом предписано добавлять фолиевую кислоту в муку.

Эпигенетики выяснили, что фолиевая кислота способствует более эффективной работе эпигенетического фермента, прикрепляющего метильные группы к ДНК. Поэтому они предполагают, что *Spina bifida* в конечном счете — следствие искаженного второго кода.

Можно также предположить, что с помощью фолиевой кислоты эпигенетические переключатели способны подавлять предрасположенность к этой болезни. Ученые располагают аналогичными данными о ряде других заболеваний: если дети унаследовали генетическую предрасположенность к одной из таких болезней, фолиевая кислота может предотвратить ее развитие. В этом случае витамин способствует эпигенетическому выключению измененного участка генома — точно так же, как это удалось Рэнди Джертлу с желтым геном агути.

Смертельный квартет

Одни называют его смертельным квартетом. Другие — синдромом X, но самое известное название — метаболический синдром. На протяжении последних десяти лет врачи,

психологи, диетологи и политики, работающие в области здравоохранения, вынужденно занимаются этим недугом. В США им страдает почти четверть населения. В Германии, по последним данным, — 24 % населения. Это 19 миллионов человек! Даже среди детей и молодежи это заболевание встречается все чаще, хотя обычно оно считается старческим недугом.

При метаболическом синдроме из строя выходят сразу несколько важных обменных процессов. Больные страдают ожирением, у них довольно рано развивается старческий диабет, они склонны к сердечно-сосудистым заболеваниям и болезненному храпу с остановками дыхания, апноэ. Их ожидает смерть от инфаркта миокарда или апоплексии.

В соответствии с распространенным определением, для постановки диагноза метаболического синдрома картина болезни должна отвечать, как минимум, трем из четырех следующих критериев (отсюда смертельный квартет): повышенное кровяное давление, повышение уровня холестерина ЛПНП и/или понижение уровня холестерина ЛПВП в крови, высокий уровень сахара в крови натощак и значительная степень ожирения, особенно в области живота (тип «яблоко», но не «груша»). Об этом свидетельствует объем талии больше 102 см у мужчин и 88 см у женщин. Страшно подумать, но приблизительно у трети немцев обхват талии превышает эти достаточно толерантные нормы.

В большинстве случаев невозможно или недостаточно лечить каждый симптом в отдельности, кроме того, участники смертельного квартета взаимно усиливают друг друга. Поэтому врачи ввели понятие метаболического синдрома. И с тех пор лихорадочно ищут в процессе обмена веществ — метаболизме — более глубокую общую причину этого комплекса болезней. Одной из причин почти всегда оказывается нарушение регуляции центров аппетита в мозгу. В гипоталамусе центр регуляции обмена веществ регистрирует такие сигналы, как уровень сахара в крови. Затем посредством медиаторов он определяет, насколько сытыми или голодными мы себя чувствуем и должна ли поджелудочная железа выбросить в кровь инсулин.

Вдобавок жировые клетки живота часто запускают порочный круг, поскольку у страдающих ожирением людей они вырабатывают слишком много подавляющего аппетит медиатора лептина, что постепенно делает мозг невосприимчивым к этому веществу. В результате аппетит растет, а следовательно, увеличивается число жировых клеток.

В качестве самой лучшей профилактики этого массового заболевания эксперты настоятельно рекомендуют больше движения, достаточный и приносящий отдых сон и здоровое питание. Главное здесь — сочетать все эти рекомендации: минимум три-четыре раза в неделю заниматься аэробными видами спорта, например бегать трусцой, ходить пешком или ездить на велосипеде, а также использовать лестницу вместо лифта и пешком ходить на работу. Кроме того, необходимо следить за уровнем употребленных калорий и вредных для здоровья жиров с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, а также принять меры по борьбе с бессонницей, если она есть. Все вместе в большинстве случаев удивительно эффективно помогает справиться с излишками жира в области живота, а также — напрямую или опосредованно — с другими участниками смертельного квартета.

Предполагают, что главная причина развития метаболического синдрома — патологически избыточный вес (ожирение, или *adipositas*). И то и другое — болезни цивилизации в чистом виде. Во всем мире инфаркт миокарда как их естественное следствие уже многие годы — причина смерти номер один. Очевидно, в развитых странах слишком многие люди едят больше, а двигаются меньше, чем нужно.

Смертельная комбинация! Ибо наш обмен веществ все еще слишком сильно ориентирован на каменный век: тогда пищи часто не хватало и людям приходилось преодолевать большие расстояния, чтобы найти что-нибудь съедобное. С точки зрения биологической эволюции, тогда механизм создания резервов в сытые времена был вполне оправдан — ими организм мог воспользоваться в периоды недостаточного питания. Большинство животных и даже растения устроены аналогичным образом. Но при сегодняшнем образе жизни мы быстро заболеваем, если следуем побуждениям жировой ткани и гипоталамуса постоянно пополнять запас энергии.

Правда, видимо, не у всех людей программы обмена веществ, приводящие к болезни, работают с одинаковой интенсивностью. Это зависит, разумеется, от индивидуальных различий в моделях активации генов соответствующих клеток мозга, участвующих в метаболизме органов и жировой ткани. Они, в свою очередь, частично наследуются, а также в значительной степени зафиксированы и эпигенетически.

Многое говорит о том, что эпидемия ожирения, свирепствующая сегодня в западных странах, — следствие характерных изменений второго кода.

Почему одни болеют от того, что укрепляет других

При рождении кожа всех людей содержит одинаковое число потовых желез. Но они не активны и начинают работать лишь спустя приблизительно три года, выделяя тот насыщенный солями секрет, который способствует охлаждению тела. Сколько потовых желез будет функционировать впоследствии, зависит от того, какую температуру кожа воспринимала в первые три месяца жизни.

Так что те, кто вырос в жарком климате, потеют в течение жизни больше, чем люди из холодных регионов мира, — вообще говоря, это очень осмысленный, эпигенетически управляемый механизм адаптации. Однако если чрезмерно заботливые родители в Германии всегда дополнительно отапливают детскую и даже летом одевают своих малышек в свитер и теплые носки, чтобы они никогда не мерзли, то не стоит удивляться, что потом у детей всегда будут ноги «с запашком».

За этим курьезным примером скрывается интереснейшая концепция, а именно — концепция программирования в раннем детстве. Если верить ей, на стадии раннего развития организм проходит несколько критических периодов, когда формируются эпигенетические модели регуляции. Они готовят ребенка к жизни.

Если, например, в утробе матери ребенок получает экстремально мало питания, то обмен веществ эпигенетически настраивается на голодное существование. А когда младенцы и дети уже не голодают и, предположительно даже тогда, когда питаются относительно нормально, они сразу набирают лишний вес. Вследствие этого эпигеном клеток, участвующих в обмене веществ малышек, снова перепрограммируется, и таким образом закладывается основа метаболического синдрома. Точно такая же картина наблюдается у детей, которые сначала не испытывали недостатка в пище, но затем — в утробе матери или в раннем детстве — перекармливались. Их обмен веществ также настраивается на чрезмерное количество еды. Соответствующие клетки программируются таким образом, что постоянно испытывают потребность в добавке. Ребенок, скорее всего, будет и останется толстым.

Британский эпидемиолог Дэвид Баркер в 1990-е годы высказал вызвавшую большой интерес идею о возникновении метаболического синдрома, которую он назвал теорией внутриутробного программирования (developmental origins theory). В ней утверждалось, что основы для развития заболевания формируются в период внутриутробного развития плода. Эта идея получила распространение под названием «гипотеза Баркера». Риск того, что

человек будет страдать от ожирения, диабета 2-го типа, гипертонии, а также инфаркта миокарда или инсульта тем больше, чем меньше его вес при рождении. По Баркеру, недостаточное питание в утробе матери ведет к «перманентным изменениям структуры организма, психологии и обмена веществ, которые уже у взрослых вызывают сердечные заболевания и инсульты».

Более двадцати лет назад британский ученый проанализировал огромное количество данных из Англии и Уэльса. При этом он обнаружил, что очень много людей умирало от инфаркта миокарда в тех областях, где за 60 лет до этого регистрировалась повышенная смертность грудных детей. Это происходило обычно вследствие голода. Может быть, инфаркт миокарда был болезнью бедняков? Неужели у детей тех родителей, которым пришлось голодать, мало шансов на здоровую жизнь? Получает ли ребенок той матери, которая во время беременности не голодала, пожизненные преимущества?

Баркер пытался найти ответы на эти вопросы. Он первым обнаружил связь между весом новорожденного и риском развития инфаркта миокарда. В эту концепцию хорошо вписывается картина состояния здоровья людей, родившихся во время или сразу после голодной зимы в Нидерландах. Они отличаются низким ростом, и среди них гораздо выше среднего процент страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и ожирением. Аналогичные результаты были получены в ходе исследований в США, Финляндии и Индии.

О том, что причиной всех этих явлений можно считать раннюю адаптацию второго кода, свидетельствует работа, опубликованная в 2008 году. Бастиан Хейманс, молекулярный эпидемиолог из Лейдена, провел генетический анализ переживших голодную зиму. Даже через шесть десятилетий он обнаружил характерные особенности в модели метилирования ДНК. У 60 испытуемых, матери которых были беременны во время голодной зимы, ген так называемого инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) имел значительно меньше прикрепленных метильных групп, чем у их сестер и братьев того же пола, родившихся раньше или позже. Уже давно известно, что ИФР-2 строго контролируется эпигеномом и в качестве медиатора управляет главными этапами раннего развития организма.

Кроме того, ученые смогли доказать, что недостаточное питание в первые месяцы жизни также повышает риск развития метаболического синдрома или одного из его компонентов. Поэтому они говорят теперь не о фетальном программировании, которое происходит только в утробе матери, а о перинатальном программировании, происходящем в период до, во время и сразу после рождения.

Уже получены первые доказательства, что у людей, которым пришлось голодать в утробе матери или в раннем детстве, возрастает риск развития и других заболеваний, например остеопороза или хронических легочных болезней. Даже начало пубертатного периода и репродуктивная способность человека в дальнейшем, возможно, зависят от импульсов, полученных в перинатальный период.

Разумеется, изменение эпигеномов в критические периоды развития оказывает косвенное воздействие. Разовьется ли болезнь, зависит также от образа жизни в дальнейшем — и наоборот. У того, кто во взрослом состоянии слишком мало двигается, ест слишком много и не заботится о здоровом рационе, всегда существует повышенный риск заполучить одну из болезней цивилизации. С одной стороны, эти факторы напрямую повышают указанный риск, а с другой — нездоровый образ жизни постоянно оказывает негативное влияние на эпигеномы. Если же к измененной программе зародыша и младенца добавляется нездоровый образ жизни, метаболический синдром практически неизбежен.

Помимо этого эпигенетика может объяснить еще один загадочный феномен, касающийся людей в странах с так называемой переходной экономикой: они в большей степени подвержены болезням цивилизации, чем жители уже давно индустриализированных регионов. Их здоровье страдает, даже если они имеют небольшой избыточный вес и не такое высокое давление или уровень сахара в крови, как жители в развитых странах. Это может быть следствием иного перинатального программирования.

Люди, переселившиеся из бедной страны в богатую, скорее заболеют метаболическим синдромом, чем местные жители, ведущие сходный образ жизни. Так что они вдвойне страдают от того, что были запрограммированы на голод в утробе матери и раннем детстве, поскольку их метаболическая и гормональная системы намного более восприимчивы к сомнительным благам западной цивилизации, начиная с высококалорийной пищи и сидячей работы и заканчивая автомобилизированной средой.

Итак, многим странам, которые сегодня стремительными темпами включаются в глобальную экономику, грозят серьезнейшие проблемы в области здравоохранения. Прежде всего в Китае, но также, например, и в Мексике растет настоящая гора болезней, с которой, по словам американского ученого Барри Попкина, обеим странам удастся справиться, только если они уже сейчас начнут осуществлять широкомасштабные программы в области спорта и здорового питания.

Эпигенетики надеются, что в свете новых открытий в медицине общество принципиально изменит свое представление о болезнях. Растущий, сам себя формирующий организм обладает поразительной способностью реагировать на внешние воздействия, запуская механизмы долгосрочной адаптации. В будущем это должно учитываться в профилактике и лечении болезней. Так считает эпидемиолог Дэвид Баркер. «Ортодоксальная точка зрения, что причина сердечно-сосудистых заболеваний — лишь генетические факторы и образ жизни во взрослом возрасте, не привела к удовлетворительной стратегии борьбы с хроническими заболеваниями, — полагает он. — Модель становления хронических болезней в результате индивидуального биологического развития наконец открывает перед нами новые перспективы».

Представляется, что в эмбриональной и детской фазах у каждого органа существует свой собственный критический период развития. Печень, поджелудочная железа, сердце, бронхи, кости, жировая ткань и мышцы в такие периоды особенно активно перестраивают в клетках хроматин и присоединяют к своему геному большое количество метильных групп.

Именно в эти периоды та или иная система, вероятно, очень восприимчива к внешним воздействиям любого рода. Поэтому недостаточное питание может способствовать развитию различных старческих болезней в зависимости от того, когда оно имело место: например, остеопороза — когда формируются кости, диабета 2-го типа — когда развиваются вырабатывающие инсулин клетки поджелудочной железы, инфаркта миокарда — когда формируется сердце, и предположительно даже заболеваний дыхательных путей — когда развиваются бронхи.

Следовательно, в течение достаточно продолжительного времени родители не должны подвергать своих детей экстремальным нагрузкам. Это создаст гармоничную, здоровую среду для созревающих органов. И с помощью второго кода подарит детям очень крепкое здоровье на все последующие годы. Таким людям нездоровый образ жизни принесет сравнительно небольшой вред. Но другие рано или поздно станут роптать на судьбу и задумываться: почему болеют именно они, а не сосед, который гораздо меньше следит за

своим питанием, или кузина, которая никогда не занималась спортом и с которой это должно было бы случиться гораздо раньше?

Почему мы все больше толстеем

«Перинатальному программированию выпала роль третьего основополагающего столпа общей патологии», — считает Андреас Плагеманн, руководитель рабочей группы по экспериментальному акушерству в берлинской клинике Шарите. С 2008 года он работает также в лондонском Королевском колледже, где занимает первую в мире должность профессора перинатального программирования.

Если он прав, то в области профилактики болезней намечаются разительные перемены. «Перинатальная медицина, выходящая за рамки акушерства, могла бы стать фактором, определяющим состояние здоровья человека на всю последующую жизнь», — считает Плагеманн и выражает радость, что эпигенетика обеспечивает наконец солидную теоретическую базу для идей его предшественника в Шарите Гюнтера Дёрнера. Уже в начале 1970-х годов Дёрнер создал концепцию, в соответствии с которой в клетках программируется предрасположенность к болезням в ходе биологического развития.

Есть основания полагать, что причину прогрессирующего «ожирения» европейцев и североамериканцев следует искать в условиях жизни до и после рождения. «Набор избыточного веса начинается сегодня уже в утробе матери, — утверждает Плагеманн. — Давно известно, что толстые младенцы становятся также толстыми взрослыми». То, что у полных матерей чаще всего рождаются толстые младенцы, тоже не новость. Это доказано учеными, например, в опытах на животных, где такая закономерность прослеживается вплоть до четвертого поколения. Сравнительно новое открытие состоит в том, что эти закономерности связаны не столько с генетикой, как можно было бы предположить на первый взгляд, сколько с эпигенетикой.

Сегодня очевидно: в нашем обществе становится все больше людей с эпигенетически неверно настроенным обменом веществ, а через свои привычки в еде до, во время и после беременности они передают его детям. Общество движется по порочному кругу, набирая все больше избыточного веса. Часть вины лежит, конечно, и на отцах. Своим питанием и отношением к физической активности они в значительной степени определяют поведение остальных членов семьи.

Если говорить об эпигенетической предрасположенности к ожирению, то, как свидетельствует огромное количество новейших данных, определяющий фактор здесь — быстрая, чрезмерная прибавка в весе перед рождением и в первые годы жизни. Дети, появляющиеся на свет толстыми, получили этот импульс уже в утробе матери. Напротив, многие, родившиеся, например, во время голодной зимы в Нидерландах и в послевоенной Германии, наверстывали упущенное, как только это позволила продовольственная ситуация.

Плагеманн разъясняет, что риск развития ожирения возникает как при недостаточном, так и при избыточном весе новорожденного. Основания для беспокойства существуют, потому что в настоящее время благодаря успехам в области акушерства и лечения детей грудного возраста рождается все больше малышей с недостаточным весом, но прежде всего из-за того, что растет доля новорожденных с избыточной массой тела. Конечно, «вес новорожденного как таковой — еще не фактор риска». Решающее значение имеют «тесно связанные с ним метаболические и гормональные условия развития».

Иначе говоря: если накануне рождения ребенка родители питаются неправильно и недостаточно двигаются или, движимые неправильно понятой заботой, усиленно «откармливают» отпрыска после рождения, они посылают его эпигеномам неверные сигналы. Совершенно независимо от того, потолстеет ли ребенок в результате их стараний, восприимчивость малыша к болезням повысится.

Биологическая судьба предназначила такому человеку обзавестись однажды объемистым животом, с высокой степенью вероятности заболеть диабетом 2-го типа и в более или менее преклонном возрасте умереть от инфаркта или инсульта. «Мы можем только посоветовать всем беременным придерживаться сбалансированного, богатого витаминами питания, как можно реже употреблять такую калорийную пищу, как картофельные чипсы, сладости или фаст-фуд», — предупреждает Кристиан Альбринг, президент Германского объединения врачей-гинекологов.

Конечно, значение имеет не только качество пищи, но и количество. Германское общество питания рекомендует руководствоваться следующим принципом: во время беременности женщины с нормальным весом должны ежедневно потреблять на 200–300 килокалорий больше, чем обычно. Женщинам с избыточным весом рекомендуется похудеть еще до наступления беременности. В зависимости от массы тела женщины к началу беременности рекомендованы различные нормы прибавки веса в последующие девять месяцев: «12,5–18 кг для женщин с весом ниже нормы, 11,5–16 кг для женщин с нормальным весом, 7–11,5 кг для женщин с избыточным весом и не менее 6 кг для женщин, страдающих ожирением».

Однако многие кампании по укреплению здоровья, руководствующиеся благими целями, — например, «Скажи жиру нет!»^[9] — ни к чему не приводят, а почти любое успешное снижение веса по медицинским показаниям заканчивается небезызвестным «эффектом йо-йо»^[10]. Причина — в неправильной настройке всего организма.

Из ста диабетиков с избыточной массой тела только двоим удается в течение нескольких лет удержаться на достигнутом при снижении уровне веса. Теперь наконец приходит понимание: большинство тучных людей не в состоянии лишь одним усилием воли раз и навсегда перестроить свой режим питания. Их организм следует неверной программе, которую упитанным индивидам тем труднее изменить, чем раньше в их жизни состоялось это перепрограммирование.

Подобные кампании в области здравоохранения, подразумевающие, что люди с избыточным весом находятся в ненадлежащей форме, ставят на них печать и дискриминируют толстяков, подрывая тем самым уверенность в себе и в конце концов провоцируя еще больше набирать вес. Во всяком случае, социологу Фридриху Шорбу из Бременского университета ситуация видится именно так. «Лозунг оздоровительных программ должен в будущем звучать как „Активный и массивный“ или „Мощный и не тощий“, — считает он. — Поскольку физическая нагрузка, здоровое питание и избыточный вес ни в коем случае не должны исключать друг друга».

Спорт становится идеальным средством профилактики именно для людей с лишними килограммами, даже если они из-за своих эпигеномов поначалу совсем не худеют или худеют лишь немного. Тучные, но тренированные люди, которые ежедневно по полчаса занимаются каким-нибудь аэробным видом спорта, значительно меньше рискуют умереть от инфаркта миокарда или инсульта, чем нетренированные худые. Это выяснил специалист по спортивной медицине Майкл Ла-Монте из Института Купера (Даллас, США). А в очень долгосрочной перспективе существует вероятность, что при подобном образе жизни они все-таки модифицируют несколько хвостов гистонов и метильных групп на ДНК своих

клеток, участвующих в метаболизме. Таким образом они шаг за шагом продвигаются по долговому, но сравнительно благоприятному пути решения проблемы.

Итак, родители должны насторожиться, если их поначалу худые дети в первые пять или шесть лет жизни вдруг становятся пухленькими. Сразу следует принять меры: как можно чаще заменять водой лимонад, подслащенные детские чаи или калорийные фруктовые соки и ограничить разумными пределами употребление сладостей, переслащенных десертов, фаст-фуда и жирных снежков. Кроме того, следует записать ребенка в спортивную секцию, побольше гулять с ним, резвиться и кататься на велосипеде.

Родителям также необходимо помнить о важности здорового сна. Даже детям в возрасте от пяти до десяти лет требуется 10–12 часов ночного отдыха. В противном случае возрастает риск избыточного веса. Мамы и папы должны обращать внимание на такие нарушения сна, как апноэ. Для апноэ характерен храп каждую ночь — а не только во время простуды — и с задержкой дыхания, что значительно снижает качество сна. Вероятно, тут поможет удаление миндалин, что несколько десятилетий спустя, возможно, предотвратит инфаркт миокарда или инсульт.

Андреас Плагеманн рекомендует еще более раннюю и эффективную профилактику: «Матери должны кормить своих детей грудью, если это возможно». Его группа в результате обследования 100 тысяч человек выявила, что «кормление новорожденных грудным молоком вместо сравнимых по калорийности готовых смесей на 30 % снижает риск ожирения в пожилом возрасте». Таким большим и прочным успехом не может похвастаться ни одна мера профилактики — даже специальные диеты.

Необходимо также ввести для всех беременных обязательный анализ на выявление повышенного уровня сахара в крови. «Только в результате адекватного лечения диабета беременных можно в половину уменьшить количество младенцев с избыточным весом, а также улучшить состояние их здоровья в последующей жизни», — считает исследователь. В настоящее время в Германии диабет беременных ежегодно диагностируется только у 17,5 тысяч женщин, хотя в действительности он каждый год проявляется примерно у 70 тысяч беременных. Кстати, эффективное лечение сахарного диабета, в данном случае непосредственно вызванного беременностью, снижает не только риск ожирения детей, но и опасность дефектов развития и выкидышей на поздних сроках.

Какая пища полезна

Представляется, что питание в утробе матери перепрограммирует не только обмен веществ. Оно оказывает эпигенетическое влияние на степень риска развития рака. И, наряду с другими факторами, определяет, сможет ли организм самостоятельно противостоять развитию раковых заболеваний.

Новейшая из многочисленных работ, доказывающих это, вышла в декабре 2008 года. Весела Ковачева и ее коллеги из Бостонского университета (США) вскармливали беременным крысам разное количество холина. Это вещество содержит очень много метильных групп и поэтому поддерживает ферменты, участвующие в метилировании ДНК. Затем ученые с помощью определенного токсина вызывали у детенышей рак груди. Возбудитель рака был таким сильным, что независимо от режима питания матери заболели 70 % детенышей.

Тем не менее у зверьков, родившихся от матерей с усиленной холиновой диетой, было больше шансов, чем у других. Опухоль у них росла медленнее и была менее агрессивной, так что время их жизни значительно увеличилось. В результате сравнения групп оказалось, что различную активность демонстрировали около 70 генов.

Хуже всего для детенышей с дефицитом холина оказалось следующее: недостаточный запас в материнской крови поставщика метильных групп, который, очевидно, так необходим второму коду, перенастроил их геном на усиление злокачественности. У них была выключена та группа генов, активность которой типична для сравнительно безобидных опухолей. Напротив, другая группа, которая обычно включается при наличии агрессивных раковых клеток, очень активно транслировалась в белки. Между прочим, степень активности обеих групп генов служит для врачей-онкологов фактором, помогающим сделать прогноз о степени агрессивности злокачественной опухоли у человека.

Онколог Рэнди Джертл, проводивший опыты на агути, делает далеко идущие выводы из всех экспериментов и наблюдений последнего времени. «Большинство болезней не возникает внезапно в зрелом возрасте, — полагает он. — Их основа формируется часто уже на ранних стадиях развития непосредственно после зачатия». Никакая другая биологическая структура, кроме эпигенетической системы, не может послужить исчерпывающим объяснением того обстоятельства, что видимые и ощутимые последствия направления, заданного на эмбриональном этапе развития, проявляются лишь спустя почти шесть десятилетий. Как утверждает Рэнди Джертл, метильные группы на ДНК, прочные модификации хроматина и устойчивые изменения в регуляции отдельных микро-РНК — «это микросхемы памяти».

Американский ученый уверен, что влияние эпигенома на наше здоровье гораздо серьезнее, чем предполагалось до сих пор. «Когда-нибудь выяснится, что генетические мутации — лишь вершина айсберга, — говорит он. — Основа большинства болезней — эпигенетика. Так как болезнь вызывается скорее неправильной регуляцией генов, чем их дефектами».

Следовательно, если мы хотим сделать что-то для собственного здоровья и долговременного благополучия своих детей, нам следует позаботиться, чтобы эпигенетическая система по возможности постоянно хорошо работала и получала правильные сигналы. В итоге это означает: мы должны обеспечить себя и детей здоровым питанием, заниматься спортом и создавать благоприятную жизненную среду, дающую чувство защищенности.

Эти рекомендации можно повторять непрерывно, считает Рэнди Джертл. К сожалению, пока невозможно сформулировать более конкретные предложения по специальной эпигенетической профилактике. В этом направлении ведется работа, но необходимо еще несколько лет интенсивных исследований. «Прежде всего нужно доказать, что в человеческом организме происходят процессы, аналогичные тем, что мы наблюдаем у мышей и крыс», — поясняет ученый.

Взаимосвязь между сбалансированным, богатым витаминами питанием и реакциями эпигенетической системы доказана наукой наиболее убедительно. Опыты Рэнди Джертла на агути показали, например, насколько важно содержание в пище таких поставщиков метиловых групп, как метионин, бетаин и холин. Мы должны также постоянно получать с пищей витамин В₁₂, фолиевую кислоту и цинк. Они транспортируют метильные группы по организму или помогают устанавливать биохимические задвижки на ДНК.

Питание и многие другие внешние факторы, по словам Рэнди Джертла, «оказывают наиболее эффективное воздействие на эпигеном в самом раннем возрасте, но этот процесс продолжается и в последующей жизни».

Совершенно очевидно, что дефицит веществ, которые необходимы второму коду в эмбриональной фазе развития, с более или менее серьезными последствиями препятствует

нормальной коммуникации клеток с окружающей средой в любой период жизни. О том же свидетельствуют результаты анализа эпигеномов однойцевых близнецов разного возраста.

Однако не стоит впадать в панику только потому, что вы недавно побывали в ресторане быстрого питания, даже если вы родители, планирующие или ожидающие рождение ребенка. Лишенная витаминов и богатая жирами пища просто не должна быть повседневной. Если вы, как правило, употребляете нормальную здоровую пищу, в ваш организм попадает достаточно эпигенетически важных веществ. Еда должна быть свежей и разнообразной, а также содержать много фруктов и овощей. Это лучше, чем любые витаминные препараты, а кроме того, в таком случае препараты уже не нужны.

Холин, например, содержится в яйцах, соевых бобах, арахисе и салате. Аминокислота метионин есть в брокколи, тофу, чесноке, шпинате, яйцах, цельнозерновом хлебе, бразильских орехах, рисе и зеленом горошке, а также в рыбе, говядине или курятине. Фолиевой кислотой богаты зародыши пшеничного зерна, свекла, зеленые листовые овощи, брокколи, цельнозерновой хлеб, помидоры, морковь, спаржа, горошек, зеленая фасоль, яичный желток и овощи. Достаточное количество витамина В₁₂ мы получаем, когда едим рыбу, мясо или любые молочные продукты. А вот в овощах и фруктах его почти нет.

Итак, существует множество продуктов, которые поддерживают нормальную работу эпигенома. Только строгие вегетарианцы, которые не едят ни мяса, ни продуктов животного происхождения, могут испытывать дефицит витамина В₁₂ и в случае подозрения на таковой должны обратиться к своему врачу с просьбой провести анализ крови. Если содержание этого витамина у них в крови ниже нормы, им придется восполнять его с помощью таблеток. А беременные женщины ввиду описанных обстоятельств должны принимать препараты фолиевой кислоты.

Эпигенетическая диета: соя, куркума, зеленый чай

Абсолютными фаворитами эпигенетического меню считаются сегодня зеленый чай, куркума и все соевые продукты. Доказано, что они воздействуют на систему ферментов эпигенома и вследствие этого, по крайней мере теоретически, обладают потенциалом модифицировать второй код в наших клетках.

Например, о зеленом чае давно известно, что у экспериментальных животных он может замедлить рост некоторых видов рака, прежде всего рака желудка и пищевода. Считается, что одна из причин — наличие в его составе вещества под названием «галлат эпигаллокатехина» (EGCG). Например, Минчжу Фан вместе с коллегами из Рутгерского университета в Нью-Джерси (США) обнаружили, что это вещество блокирует ДНК-метилтрансферазы в раковых клетках, то есть тот самый фермент, который прикрепляет метильные группы к ДНК.

Возможно, зеленый чай активизирует так называемые гены-супрессоры опухоли, или антионкогены. Это могло бы помочь в профилактике онкологических заболеваний, поскольку продукты антионкогенов защищают здоровые клетки от перерождения, а в злокачественных клетках антионкогены обычно отключены в результате ДНК-метилирования.

Однако те раковые больные, которые уже проходят лечение, должны проявлять осторожность. Ученые из группы под руководством Анкус Голден из Лос-Анджелеса опубликовали в январе 2009 года работу, свидетельствующую, что вещества, входящие в состав зеленого чая, могут нейтрализовать действие противоопухолевого средства бортезомиб и родственных ему препаратов. Они применяются в лечении множественной миеломы. Однако на другие медикаменты этот эффект не распространяется. Поэтому

онкологи рекомендуют пациентам обязательно согласовывать самолечение зеленым чаем со своими врачами. Общий принцип таков: природные соединения, которые оказывают на организм терапевтическое воздействие, аналогичное медикаментозному, обладают, естественно, аналогичным потенциалом побочных действий. Именно тяжелобольные никогда не должны принимать такие препараты, не поставив в известность врача.

Считается, что куркума тоже изменяет эпигеном. Эта ярко-желтая приправа производится из высушенного корня одноименного индийского растения, и именно она придает карри столь характерный цвет. Куркумин, основной компонент приправы, воздействует на белки, называемые гистонами, которые в зависимости от того, какие химические группы сидят у них на хвосте, подобно кабельным катушкам более или менее туго наматывают на себя нить ДНК. За последние годы это наблюдение было сделано одновременно несколькими исследовательскими группами.

В Азии издавна считалось, что куркума оказывает особое воздействие на человеческий организм. В индийской системе врачевания Аюрведе она используется уже четыре тысячи лет и считается противовоспалительным и тонизирующим средством. Это, конечно, не может заменить доказательные исследования, которых требует современная, базирующаяся на статистике медицина. Поэтому сегодня фармакологи всего мира изучают биохимические сигналы, которые куркумин посылает организму. Они надеются таким образом найти новые отправные точки для создания многообещающего противоракового средства.

И действительно, уже получены первые свидетельства, что куркумин, по крайней мере в пробирке, активизирует ферменты, которые дают команду гистонам открыть для считывания защищающие от рака гены на определенных участках ДНК.

Разумеется, было бы преждевременно зачислять куркуму или зеленый чай в разряд лекарственных препаратов. Действенность этих веществ для человеческого организма пока не доказана. И даже если они оказывают определенное воздействие, то предположительно лишь в очень высокой концентрации. Более вероятным представляется появление синтетических средств, имеющих аналогичный механизм действия.

Соя — третий продукт в этой компании вновь открытых эпигенетических средств. Она содержит генистеин, вещество, относящееся к группе фитоэстрогенов. Это растительное соединение, которое выглядит и действует как женский половой гормон эстроген. Поэтому в очень большом количестве генистеин даже считается токсином. Доказано, что он может снижать репродуктивную способность мужчин и женщин.

Но возможно, это соединение обладает способностью защищать от рака и ожирения. Специалисты уже давно выдвинули предположение, что употребление в пищу большого количества сои в Восточной Азии дает ответ сразу на две загадки: почему жители Японии, Кореи или Китая намного реже, чем жители западных стран, страдают от рака и ожирения со всеми сопутствующими заболеваниями? И почему этот феномен не наблюдается у многих азиатских семей, которые эмигрировали, например, в США?

Теперь «соевый тезис» нашел убедительное подкрепление в эпигенетике. Ибо ученые обнаружили, что генистеин тоже изменяет второй код. Подобно фолиевой кислоте со товарищи, наиболее устойчивый эффект соя дает в период внутриутробного развития. Генистеин присоединяется к участкам прикрепления эстрогена, что, в свою очередь, способствует модификации некоторых белков-«барабанов» в клеточных ядрах. Вследствие

этого метильные группы часто присоединяются к ДНК и заставляют гены надолго замолчать. Теоретически этот механизм отключает гены, активность которых в долгосрочной перспективе приводит к заболеванию. Это может на всю жизнь обеспечить людям защиту от рака, избыточного веса и любых сердечно-сосудистых заболеваний.

Признаю: эта цепь биохимических реакций на первый взгляд кажется умозрительной. Кроме того, можно предположить, что генистеин выключает также и «хорошие» гены. Но тем не менее теория эта работает на практике. Группа Рэнди Джертла повторила на желтых агути опыты, в результате которых ранее была доказана защитная функция фолиевой кислоты. На этот раз ученые из Дарема под руководством докторанта Даны Долиной добавили в корм беременных агути только дополнительную порцию генистеина. Тем не менее результаты оказались такими же, как и в предыдущих опытах.

Снова детеныши, матери которых получали специальный корм, были бурыми и поджарыми, а в течение жизни редко болели раком и диабетом. И снова ученые обнаружили на соответствующих участках ДНК метильные группы, которые отключали дефектный ген агути и, по всей вероятности, приводили к желаемым результатам.

Что особенно убеждает: для достижения этого эффекта оказалось достаточно примерно столько же генистеина, сколько в азиатских странах люди ежедневно потребляют в пищу с соевыми продуктами. Как отмечает Рэнди Джертл, это объясняет не только давно известный феномен, что лабораторные крысы реже страдают сердечными заболеваниями, если их матери употребляли много сои. «Если результаты подтвердятся и на людях, это объяснит, почему ожирение и рак в азиатских странах встречаются реже, чем в США или Европе», — добавляет ученый. Но пока обнаружить решающую связь между модельной системой «Агути» и человеком не удалось.

Руки прочь от пластиковых бутылок

В свете представленных выше работ Рэнди Джертла вряд ли кто-то усомнится в том, что он умный человек с тонким чутьем на научные тенденции. Когда Нора Волков, одна из ведущих исследователей наркомании, выдвигала его кандидатуру на звание «Человек года 2007» в журнале «Тайм», она обосновала свое предложение в восторженных выражениях: «Его новаторские работы раскрыли перед нами необъятный мир новых возможностей, в котором ген больше не воспринимается как неумолимый приговор, а скорее оказывается точкой взаимодействия с окружающей средой, при помощи которой геном может изменяться».

Однако эти открытия не принесли ученому из Дарема быстрого обогащения. Не существует «пилюль Рэнди Джертла», содержащих все пищевые добавки, которые оказались так полезны лабораторным мышам, да и «эпигенетический чудо-порошок для будущих матерей», который следует подмешивать в пищу ради блага своих будущих детей, тоже еще не создан.

Я интересуюсь, почему он не рекламирует свои открытия. Может, надеется, что способствовал более сознательному отношению людей к своему питанию и в ближайшем будущем будут созданы дотированные государством эпигенетические программы питания для беременных? «Вы мечтатель, — отвечает он задумчиво, — я же, напротив, пессимист».

Большинство людей не очень любят, когда им диктуют, что они должны есть, — и это, вероятно, к лучшему.

Пока что не известно: а вдруг усиленная «метилирующая диета» принесет какой-нибудь вред? Никто до сих пор не смог доказать, что избыток фолиевой кислоты или генистеина не

приведет к отключению полезных генов, активность которых защищает нас, например, от рака. «Это может иметь значение именно для пожилых людей», — добавляет ученый.

Тогда пилюли с ударной дозой этих веществ могут добиться прямо противоположного эффекта: они сделают нас в долгосрочной перспективе куда болезненней, чем мы были до этого. В ходе своих опытов Рэнди Джертл не обнаружил признаков такого воздействия, однако теоретически их исключать нельзя. Исследователь с самого начала обращал внимание на то, что результаты его опытов можно интерпретировать, например, и как аргумент против чрезмерного употребления беременными фолиевой кислоты.

И действительно, аллерголог Джон Холлингсуорт, который, как и Рэнди Джертл, работает в Дюкском университете, установил, что пищевые добавки, идущие на пользу агуты, другим животным могут навредить. Ученый проверил это на беременных мышках, которые вследствие генетической предрасположенности особенно часто болели аллергической астмой. У их детенышей, унаследовавших эту склонность, усиленное потребление фолиевой кислоты перепрограммировало второй код таким образом, что они страдали от астмы больше, чем мышки, получавшие обычный корм.

Краткий вывод Рэнди Джертла: не стоит перебарщивать, «главное — правильная доза». Слишком мало фолиевой кислоты, генистеина или холина — определенно плохо, слишком много — вероятно, тоже. Поэтому витаминные препараты в высоких дозах принимать как раз не рекомендуется. Ученый так же критически относится к обязательному обогащению американской и канадской муки фолиевой кислотой. Люди, у которых метаболические процессы недостаточно эффективно расщепляют этот витамин, возможно, накапливают слишком большое его количество. «Оптимальная доза индивидуальна», — добавляет Джертл. Его коллега Джон Холлингсуорт высказывает предположение, что употребление беременными женщинами фолиевой кислоты в больших количествах — возможно, причина нынешнего роста заболеваемости астмой среди детей.

Тем не менее ученые не собираются отказываться от фолиевой кислоты как необходимой пищевой добавки для беременных. В соответствии с нынешним уровнем знаний, считает Рэнди Джертл, польза от нее перевешивает.

В ином отношении ситуация сегодня значительно яснее. Существуют токсины, которые однозначно вредны для эпигенома, по крайней мере на этапе раннего развития, и всем настоятельно рекомендуется отказаться от них. В этой связи уже упоминались никотин и алкоголь. Даже кофеин, если матери употребляют его в слишком больших количествах, повышает риск нарушений роста еще не родившегося ребенка, к тому же малыш может появиться на свет с недостаточным весом. Таков вывод обследования 2635 будущих матерей, проведенного британской исследовательской группой международной благотворительной организации «Кооперативное общество по повсеместному оказанию американской помощи».

На основании этих данных беременным женщинам рекомендуется употреблять ежедневно не более 200 миллиграммов кофеина. Они содержатся в двух чашках кофе или в трех-четыре чашках чая. И даже этого может оказаться слишком много. Если верить результатам новейшего исследования на мышках, вполне вероятно, что на ранних сроках беременности вред эмбриону наносят уже одна-две чашки кофе в день.

Значительные модификации эпигенома может также вызвать запрещенный в Германии пестицид винклозолин. Во всяком случае, в США это убедительный аргумент в пользу биопродуктов, не подвергавшихся химической обработке. Еще большее беспокойство эпигенетиков вызывает очень распространенное соединение, которое содержится, например,

в пластиковых бутылках и во внутреннем покрытии жестяных консервных банок, — бисфенол-А.

Это основное вещество, содержащееся в поликарбонатах всех типов, в небольших количествах переходит из готового полимера в продукты питания. До сих пор оно считалось неядовитым. Европейский комитет по безопасности пищевых продуктов, например, оценивает количество этого вещества, которое мы получаем с пищей, как незначительное. Но, по словам эссенского генетика Бернхарда Хорстхемке, общепринятые анализы на канцерогенность не учитывают такие эпигенетические модификации, как прикрепление метильных групп или его предотвращение: «проблема заключается в методике». Необходимо разработать тест, который учитывал бы эпигенетическое воздействие.

Во всяком случае, доказано, что бисфенол-А оказывает действие, аналогичное гормональному, и прежде всего повсюду препятствует метилированию ДНК. Это может, по крайней мере теоретически, представлять большую опасность для здоровья. Дана Долиной и ее коллеги уже показали, что желтые агути, которые в утробе матери подверглись воздействию бисфенола-А, позднее становились особенно желтыми, толстыми и болезненными.

Однако это можно довольно легко скомпенсировать при помощи фолиевой кислоты, холина или генистеина, что еще раз демонстрирует невероятный потенциал «метилирующей диеты». Но Рэнди Джертл предупреждает: если бы его спросили, что он посоветует беременной женщине на основании своего опыта как токсиколога и эпигенетика, он порекомендует «в первую очередь не притрагиваться к напиткам из пластиковых бутылок». Хотя пока это всего лишь мера предосторожности, поскольку и в этом вопросе еще неясно, можно ли однозначные результаты опытов на животных переносить на человека.

Между тем бисфенол-А содержится почти во всем, от него практически некуда деться. Поэтому новые данные — по меньшей мере еще один аргумент в пользу здорового питания, чтобы таким образом обеспечить организм достаточным количеством всех тех микроэлементов и витаминов, которые способствуют поддержанию процесса метилирования. Ибо «метилирующая диета», по всей видимости, стимулирует процессы, прямо противоположные тем, которые запускает бисфенол-А. То есть она действует как эпигенетическое противоядие: компонент полимеров в этом случае теряет способность сокращать число существующих в организме свободных метильных групп и подавлять ферменты, прикрепляющие эти группы к ДНК.

Сам Джертл старается избегать пластика, насколько это возможно. Он видел слишком много данных, свидетельствующих о том, как сильно бисфенол-А меняет уровень метилирования в клетках. «Для меня это означает: не пить лимонад или содовую, поскольку они продаются только в пластиковых бутылках, и никогда не есть продукты из жестяных банок, так как на их внутренней поверхности всегда есть полимерный слой», — говорит ученый. Пищевые добавки для профилактики он, напротив, не принимает. По его словам, сбалансированного питания, включающего свежие продукты, вполне достаточно. «Почаще есть тофу — хорошая идея, но я никогда не стал бы глотать генистеин в таблетках».

При помощи своих исследований он в первую очередь стремится убедить как можно больше людей в том, что, если они станут тщательнее заботиться о своем здоровье, это перенастроит их клеточную память в положительную сторону. «Сейчас мы наконец отважились на скачок от мыши к человеку и ищем совершенно конкретные человеческие гены, которые повышают предрасположенность к той или иной болезни, если были запрограммированы эпигенетически неправильно», — сообщает ученый.

Рэнди Джертл надеется обнаружить их через несколько лет. Вот тогда, как абсолютно убежден эпигенетик, люди наконец поймут, что все полученные до сих пор знания о втором коде касаются не только мышей, овец или крыс, но совершенно непосредственно и неизбежно их самих. Скептически настроенный токсиколог и онколог внезапно заговорил по-настоящему оптимистичным тоном.

5

Долгая жизнь как биологическая программа. Рецепт долголетия

Секрет долгожителей

Жанна-Луиза Кальман умерла 4 августа 1997 года в Арле, на юге Франции. Ей было 122 года, пять месяцев и 14 дней, и она до сих пор считается старейшим долгожителем — во всяком случае, если верить подтвержденным данным. Подростком Жанна-Луиза Кальман продавала краски и кисти художнику Винсенту Ван Гогу, в сто лет она еще ездила на велосипеде, и лишь в 119 бросила курить. И вовсе не для здоровья, а лишь потому, что уже не могла самостоятельно закурить сигарету. Под конец жизни она ослепла и почти оглохла, но сохранила ясный ум. Дом престарелых, в котором она жила, сегодня носит ее имя.

Разумеется, журналистам, ученым и врачам хотелось узнать тайну этой женщины. Но их ждало разочарование: старая дама ответила, что никогда не думала о своем здоровье. Каждый вечер она выпивала стакан портвейна и ела много овощей, чеснока и оливкового масла. И все. То, что она сравнительно рано получила финансовую независимость и могла вести достаточно спокойную жизнь, тоже ей отнюдь не повредило. В 1896 году она вышла замуж за состоятельного человека, так что у нее, вероятно, было много свободного времени, чтобы принимать участие в спортивной и культурной жизни своей страны.

По-настоящему сенсационным в жизни Жанны-Луизы Кальман был только ее преклонный возраст. Она избегала крайностей. И именно это сделало симпатичную француженку чем-то вроде прототипа всех долгожителей. Сравнивая жизненные пути разных людей преклонного возраста, сразу замечаешь несколько общих моментов: лишь немногие из них фанатики здоровья, однако никто не вел особенно нездоровый образ жизни. За всю жизнь у них не было никаких серьезных хронических заболеваний.

115-летняя португалка Мария де Жезуш душ Сантуш, самая старая из ныне живущих ^[11], похоже, также вела здоровый, но не аскетический образ жизни. Она якобы не курила и не употребляла алкоголь, почти не дотрагивалась до мяса, но ела много рыбы и овощей. Она лишь раз в жизни побывала в больнице и всю жизнь прожила в собственном доме.

Практически ни один человек, проживший дольше ста лет, не умер от какого-нибудь типичного старческого недуга — болезни Альцгеймера или Паркинсона, хронических сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа или рака. Умирают такие люди только от старческой слабости. Просто отказывает какой-нибудь орган их невероятно крепкого организма.

Например, когда умерла 115-летняя голландка Хендрике ван Андель-Схиппер, ее мозг исследовал нейроанатом Герт Хольстеге из Гронингенского университета. Еще до смерти долгожительница завещала его науке. Неожиданным образом ученый не обнаружил ни малейших признаков деменции: мозг старой женщины был абсолютно здоров. Объяснение этому необычному явлению Хольстеге увидел в артериях Хендрике ван Андель-Схиппер — они были совсем как у молодой женщины. И до самой смерти прекрасно снабжали кровью мозг женщины. Сама она шутливо объясняла свой возраст своеобразной диетой: «Я каждый день съедаю одну сельдь матиас и выпиваю стакан апельсинового сока».

Итак, супердолгожители пока не помогли ученым раскрыть тайну, почему некоторые люди стареют медленнее других. Пришлось искать разгадку в тех знаменитых областях, где число долгожителей превышает средний уровень. Но и там на первый взгляд ничего не получилось. Ни на острове Окинава, названном в Японии «островом столетних», ни в Вилькабамбе, деревне на юге Эквадора в так называемой «долине столетних», ни в одной из многочисленных горных деревушек в сердце Сардинии, которые все вместе претендуют на звание «деревни столетних», — нигде многочисленные геронтологи не смогли обнаружить одного-единственного кода долгой жизни.

Такого кода, скорее всего, и не существует. Ибо с продолжительностью жизни дело обстоит точно так же, как с риском заболеть той или иной старческой болезнью: ее обуславливает множество факторов. Само собой разумеется, к ним относятся и случайные события, которыми мы не можем управлять. Строго говоря, старение подобно длительной вялотекущей хронической болезни, и притом самой комплексной, какую только можно себе представить. Практически каждое событие нашей жизни оказывает влияние на то, как быстро стареет наш организм.

Острова столетних

Очевидно, что здоровый образ жизни самым решительным образом способствует достижению преклонного возраста. Даже курение Жанны Кальман ничего в этом не меняет. Напротив, то, что эта нездоровая привычка не смогла ей повредить, подчеркивает необычайную сопротивляемость ее организма.

Поэтому неудивительно, что в тех регионах Земли, где живет особенно много стариков, естественным образом соединяются наиважнейшие позитивные факторы. Это регионы с приятным, обычно мягким климатом. Жители в основном крестьяне, — следовательно, они много двигаются, и большую часть времени — на свежем, относительно не загрязненном воздухе. Их питание сбалансировано, они едят здоровую пищу с большим количеством фруктов, овощей, а иногда и рыбы. Поскольку земли здесь плодородные, голод и длительный стресс — редкость.

Показательный пример положительного влияния здорового образа жизни — жители японского архипелага Рюкю, в том числе острова Окинава. Братья-близнецы Брэдли и Крейг Уиллкокс из тихоокеанского Института исследований здоровья (Гонолулу, США) и возглавляемая ими группа по изучению столетних на Окинаве уже больше четверти века изучают тамошние обычаи.

Их данные показывают, что острова Рюкю — настоящий рай для здоровья. Уровень кровяного давления, инсулина и холестерина у большинства старожилков — как у подростков, а частота сердечных заболеваний, как сообщают братья Уиллкокс, «минимальна, рак груди встречается так редко, что маммография не нужна, и большинство стареющих мужчин понятия не имеют о раке простаты». «Рак груди и простаты у местных жителей наблюдается на восемьдесят процентов реже, а рак яичников и кишечника — вдвое реже, чем у жителей Северной Америки», — поражаются исследователи.

На вопрос о возможной причине Кацухико Таира, геронтолог из университета Окинавы, отвечает ожидаемым образом: «Это сочетание множества факторов: питания, климата, образа жизни, движения, сна. Но решающий фактор — питание». Еда здесь считается образцовой даже на фоне и без того очень здоровой японской кухни.

На островах столетних едят, например, очень много соевого продукта тофу. Зеленый чай здесь тоже пьют в больших количествах, как и повсюду в Японии. Алкоголь употребляют очень умеренно, по крайней мере пожилые люди, и почти никто из них не курит. Пища нежирная и несоленая, с большим количеством желтых и зеленых овощей, едят даже два вида водорослей. Рыба в меню стариков появляется часто, а мясо сравнительно редко.

Братья Уиллкокс выделяют еще два фактора, имеющих решающее значение для высоких показателей продолжительности жизни: обитатели острова Окинава едят небольшими порциями, и скорее слишком мало, чем слишком много. Кроме того, они отличаются большой физической активностью. В совокупности все эти особенности образа жизни приводят к тому, что у столетних не наблюдается даже намека на «животик». В период проведения наблюдений индекс массы тела (ИМТ = масса тела, деленная на рост в квадрате; измеряется в кгм^2) колебался у них между 18 и 22. Люди с индексом ниже 23 считаются стройными, начиная с 25 у молодых людей фиксируется небольшая избыточная масса тела, от 30 — ожирение. При показателе ниже 17,5 следует предполагать истощение.

Похоже, что совокупность внешних факторов эпигенетически перенастроила геномы в клетках долгожителей на здоровье и долголетие. Взаимодействие этих факторов предотвращает слишком частое неправильное программирование, которое ведет к болезни, а в конечном счете укорачивает жизнь. Здесь опять уместно вспомнить мысль эссенского эпигенетика Бернхарда Хорстхемке, который рассматривает старение как своего рода эпигенетическое заболевание. Чем дольше мы живем, тем больше эпимутаций накапливается в наших клетках. То есть с возрастом ферменты все чаще прикрепляют, например, метильные, ацетильные группы или убиквитиновые белки к неправильным участкам ДНК или гистонов. Это и делает нас слабыми и уязвимыми к болезням.

Следовательно, тот, кто разумным образом жизни удерживает процент погрешностей второго кода на возможно низком уровне, повышает свои шансы достичь преклонного возраста, сохраняя при этом здоровье. Жанна Кальман являет собой также наилучшее свидетельство, что эту стратегию не следует превращать в религию: здоровый образ жизни не означает, что надо придерживаться железной дисциплины, отказываясь от всех удовольствий. Тот, кто слишком себя мучает, возможно, ощущает это как нескончаемое самоотречение, испытывает постоянный стресс и, как известно, тоже нездоров.

Само собой разумеется, что продолжительность жизни определяют не только эпигенетические переключатели, но и сами гены. «Здоровое старение большей частью наследуется», — так считает, например, итальянский геронтолог Клаудио Франчески из Болонского университета. Он исследовал гены более тысячи столетних из деревень долгожителей на Сардинии и обнаружил, что большинство обследуемых находятся в удивительно близком родстве. Специальных, отвечающих за долголетие генов он, однако, не отыскал. Возможно, это варианты фрагмента генома, которые присутствуют у всех и явно отодвигают наступление старости.

У таких модельных организмов, как дрожжи, круглые черви, дрозофилы или мыши, ученые уже обнаружили несколько таких вариантов генов. С помощью целенаправленных изменений их активности или функции ученым удалось вывести настоящих «мафусаилов». Однако до сих пор эти знания едва ли помогли установить, в какой степени скорость старения у человека определяется наследственностью. Впрочем, они помогли разобраться в физических процессах старения.

Ученым удалось сделать это, когда они разобрались в механизме функционирования белков, синтез которых кодируется генами долголетия. Таким образом исследователи обнаруживали

все больше процессов регуляции, предназначенных для биохимического влияния на продолжительность жизни организма. И тут опять включается эпигенетика: результаты большого числа новейших исследований не позволяют сомневаться в том, что клетки изобрели несколько специальных генных переключателей для управления именно этими процессами. Второй код — один из центральных механизмов, определяющих, как долго мы проживем.

Старение как хроническое воспаление

Летом 2008 года я собирал материал на XX Международном конгрессе генетиков в Берлине. В поисках новых открытий для этой книги я на несколько дней смешался с почти двухтысячной толпой генетиков из разных стран. Разумеется, я не мог пропустить самое главное: каждое утро рабочий день конгресса открывал один из всемирно известных ученых, докладывая о своей работе в большом зале.

То, что происходит здесь в присутствии более тысячи слушателей, радикально отличается от выступлений на более скромных конференциях, куда журналисты забредают лишь в редких случаях, — искусно составленной смеси из актуальной сложной науки и несколько эгоцентричного мультимедийного шоу. Особенно большой наплыв публики наблюдался во время выступления Элизабет Блэкберн. Австралийка держалась с приятной скромностью. Но ее четкие краткие фразы и различимый даже из последних рядов блеск в глазах скоро покорили всех.

Никто тогда не подозревал, что эта дама и ее бывшая докторантка Кэрол Грейдер получат премию Пауля Эрлиха и Людвиг Дармштедтера за 2009 год. Она составляет 100 тысяч евро и считается одной из самых престижных премий, которые присуждаются микробиологам. Но ни один из присутствовавших на этом впечатляющем докладе тем пасмурным утром не удивился, узнав об этом решении несколько месяцев спустя. Во всяком случае, премией были отмечены именно те работы, о которых ученая докладывала в Берлине.

Элизабет Блэкберн, уже много лет работающая в Калифорнийском университете (Сан-Франциско), докладывала по своей главной теме: клеточные механизмы старения. Речь шла о проблеме, которой столько же лет, сколько самому человечеству. Что позволяет одним людям дольше сохранять молодость, чем другим? Молекулярная биология может предложить несколько убедительных ответов. И не в последнюю очередь — благодаря работам Элизабет Блэкберн и Кэрол Грейдер.

Ученая из Австралии показала, что наш организм того же возраста, что и миллиарды клеток, из которых он состоит. Чем больше они слабеют, тем легче развиваются болезни. «Если стареют клетки иммунной системы, мы легче подхватываем инфекции и нам труднее справляться с воспалениями. Если вдобавок к этому стареют клетки органов, у последних снижается сопротивляемость, а у нас развиваются диабет, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт или рак. Неслучайно все эти болезни — наиболее частая причина смерти пожилых людей», — заключает Блэкберн.

Разумеется, почти все ткани нашего организма непрерывно обновляются, поскольку клетки делятся, а ослабленные или патологические — отмирают. Но и эти процессы оставляют следы на мельчайших частицах жизни: все чаще происходят ошибочные переключения, биохимические механизмы дают все больше сбоев, а всяческие повреждения устраняются уже не так эффективно, как в молодости. В конце концов дряхлые ткани теряют способность к самостоятельной регенерации. Повсюду в организме учащаются воспаления.

Восстановительная система не справляется с растущей нагрузкой, и старческим болезням уже ничто не препятствует.

Все типичные старческие заболевания, считает Элизабет Блэкберн, так или иначе связаны с воспалительными реакциями, даже рак. В молодости нашему организму практически всегда удается ликвидировать то или иное повреждение, приходящее снаружи или изнутри, и своевременно удалить очаг болезни. Но если с возрастом наши клетки «теряют форму», очаги воспаления все чаще опасно расширяются. При известных условиях они становятся началом диабета или опасного для жизни сужения артерий. К тому же ослабленная воспалением иммунная система недостаточно эффективно уничтожает злокачественные клетки, так что рак легче развивается в старости, чем в молодости.

Итак, старческие недуги побеждают, когда противовоспалительные реакции больше не контролируют ситуацию в организме, иначе говоря — когда не удается попытка самовосстановления. Такого же мнения придерживается итальянский геронтолог Клаудио Франчески: «Люди с хроническими воспалениями умирают раньше остальных». Поэтому в поисках человеческих генов долголетия он в первую очередь сосредоточил внимание на тех участках ДНК, которые кодируют белки иммунной системы. Франчески предполагает, что тот, кому в наследство от предков достается особенно хорошая аутогенная защита, одновременно с этим получает и предрасположенность к долгой жизни.

На данный момент большинство молекулярных биологов видят в воспалениях основной фактор, свойственный разнообразным аспектам старения. Снижающаяся работоспособность каждой отдельной клетки тела, а в особенности клеток иммунной системы, по их мнению, — причина того, что время нашего пребывания на Земле столь жестко ограничено.

Здесь допустимо и обратное утверждение. Старые люди, которые доживают до ста или больше лет, как известно, очень редко болеют диабетом, раком или атеросклерозом коронарных сосудов. Их клетки — по какой бы то ни было причине — стареют необычайно медленно, а потому с помощью собственной биохимии могут очень долго противостоять повреждениям многочисленных тканей и органов тела. Таким образом, становится понятно, почему именно супердолгожителям часто совершенно не вредит курение. Их клетки стареют медленнее обычного, поэтому они сохраняют способность держать рак в узде, даже если изо дня в день накачивают себя такими канцерогенными и меняющими геном веществами, как никотин и смолы.

Что самое интересное в этом подходе — очень сложные процессы старения многоклеточного организма опускаются на уровень отдельной клетки. Здесь неожиданно обнаруживается множество входных ворот для возможных воздействий, как продлевающих, так и укорачивающих жизнь. Они могут быть обусловлены генетически или же — через механизмы эпигенома — образом жизни: питанием, сном, длительным стрессом или подвижностью.

О теломерах и теломеразе

Нашему наследственному веществу постоянно что-то угрожает: УФ-излучение, асбест, свободные радикалы кислорода или никотин. Они, как известно, вызывают мутации, а в конечном счете рак. Но даже собственная колонна белков — восстановителей ДНК развивает порой мощный разрушительный потенциал, хотя эти вещества вообще-то должны защищать генетическую спираль от серьезных повреждений.

Такая деятельная группа белков есть в каждой клетке. Они постоянно обследуют нить ДНК на предмет ошибок, в сомнительных случаях разрезают ее, заменяют дефектные или ошибочные «подвески» и заново склеивают отремонтированную спираль. Без этих веществ клетка очень быстро погибает, то есть приносит себя в жертву, потому что в ней накопилось слишком много ошибок. В противном случае она становится злокачественной и пожирает организм изнутри, превращаясь в раковый очаг.

Ферменты-восстановители отнюдь не безобидны, хотя имеют решающее значение для сохранения молодости клетки. Они постоянно соединяют части ДНК в неправильном порядке. Особенно часто это происходит на концах всех 46 хромосом, по которым распределена наша «книга жизни». Как только свободный доступ к этим концам открывается, ферменты-восстановители, воспринимая их как разорванную ДНК, приклеивают их к другому свободному концу ДНК. Генетический вред, конечно, огромен.

Для того чтобы спонтанные химические реакции происходили не слишком часто, на концах хромосом находятся настоящие защитные колпачки, называемые теломерами. Они состоят из множества различных белков и охватывают нить ДНК еще плотнее, чем обычные гистоны. Таким образом, подобно пластмассовым наконечникам на шнурках, они защищают ее от атак ферментов-восстановителей и других разрушительных воздействий.

Теломеры — своего рода песочные часы жизни. Ибо концы хромосом — во всяком случае, теоретически — в каждом процессе деления клетки теряют маленький фрагмент ДНК (в среднем длиной в 20 ступеней двойной спирали) вместе с белковым колпачком. Однажды запасы теломер исчерпываются, и клетки должны умереть. Однако определить возраст клетки по длине защитных колпачков можно лишь приблизительно, поскольку в разных типах клеток они изнашиваются с разной скоростью. К тому же весь процесс подчиняется, по-видимому, сложному, лишь частично изученному регуляторному механизму.

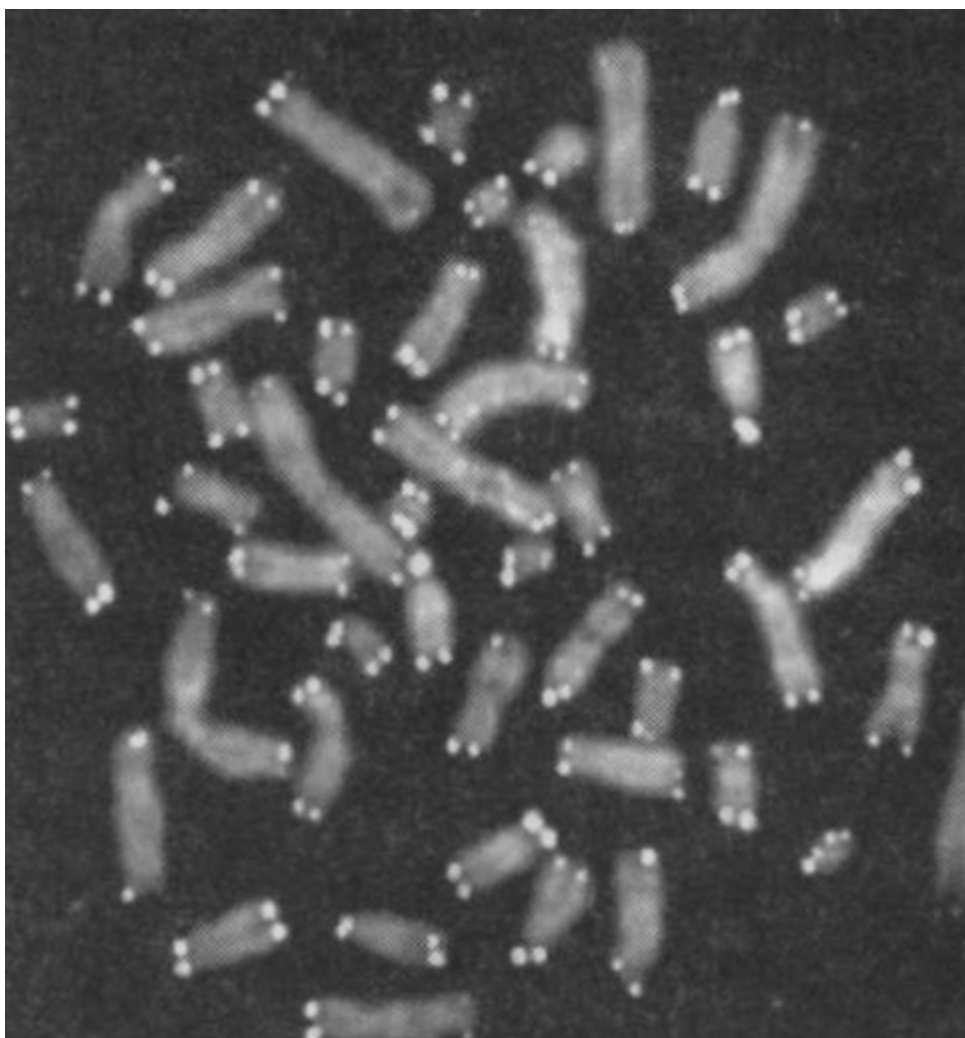
Но Элизабет Блэкберн считает, что нельзя представлять теломеры примитивными бусами, которые с каждым делением клетки теряют по несколько бусинок. «Там ДНК покрывает очень динамичная, высокоорганизованная структура из множества различных белков», — настаивает ученая. Каждый белок выполняет определенную функцию. Например, помогает работе другого белка, укрепляет или разрыхляет «каркас» теломеры, стабилизирует ДНК, присоединяет химические группы к другим белкам или удаляет их.

Конечно, это сильно напоминает эпигенетику — в общем, так оно и есть. Наиболее верно это утверждение в отношении фермента, встроенного во многие теломеры, который Элизабет Блэкберн и Кэрл Грейдер открыли в 1980-е годы, — теломераза. Она способствует тому, чтобы укороченная ДНК вместе с защитным колпачком после каждого деления клетки снова удлинялась. Таким образом теломераза омолаживает клетку. «Если теломераза присутствует в достаточном количестве, длина теломеры остается постоянной», — отмечает Элизабет Блэкберн.

Теломераза — «источник вечной молодости», например, для зародышевых клеток (то есть яйцеклеток и клеток — предшественников сперматозоидов) и стволовых клеток человека. Но и клетки костного мозга, непрерывно обновляющие иммунную систему, и некоторые другие соматические клетки остаются молодыми благодаря теломеразе. Существует даже одноклеточные (тетрахимены), которые благодаря очень активной теломеразе практически не стареют. Но когда в ходе эксперимента у них выключают ген, кодирующий этот фермент, их теломеры стремительно укорачиваются, и после 20–25 делений одноклеточные умирают.

Элизабет Блэкберн предполагает, что с помощью фермента вечной молодости второй код управляет различными программами клеточного старения. От того, насколько активно считывается ген теломеразы, зависит количество омолаживающего фермента в клеточном ядре, что может иметь решающее значение для эффективного функционирования клетки. «Чуть больше обычного количества теломеразы — и старение клетки значительно откладывается», — поясняет Элизабет Блэкберн. Для организма в целом это означает, что уже с дополнительной крупницей теломеразы в клеточных ядрах он сохранит молодость дольше других.

В пробирке микробиологам уже удалось создать бессмертные клетки в результате искусственного добавления теломеразы. А исследовательская группа под руководством генетика Синичи Накагавы из Шеффилдского университета (Великобритания) в результате сравнения нескольких видов птиц обнаружила, что дольше живут именно те виды, которые обладают более активным геном теломеразы. Тогда как у представителей видов со сравнительно небольшим количеством теломеразы защитные колпачки в ДНК заметно короче, и они умирают раньше.



Теломеры защищают ДНК. Все наследственное вещество человека сосредоточено в 46 хромосомах, на концах которых находится большое скопление белков, очень плотно охватывающих нить ДНК и защищающих ее от нежелательных химических реакций. Здесь эти защитные колпачки окрашены флуоресцирующей краской и выглядят, как светящиеся точки. Хромосомы окрашены слабо и выглядят серыми.

У человека во многих важных клетках теломераза вообще отсутствует. Второй код большей частью выключает ген теломеразы почти повсюду. Поэтому соответствующие клетки практически не получают омолаживающий фермент — и мы неизбежно стареем. Но в конце концов ученые обнаружили, что в небольшом количестве некоторые ткани все-таки вырабатывают его. «Представляется, что теломеразу можно активировать в большем числе клеток, чем мы предполагали сначала», — выражает надежду Элизабет Блэкберн.

Длительный стресс старит

Действительно важно в теломерах и теломеразе то, что они чувствительны к сигналам извне. Положительное воздействие окружающей среды и других клеток может как стабилизировать защитные колпачки на концах хромосом, так и увеличить количество продлевающего жизнь фермента. Соответственно негативные воздействия имеют противоположный эффект. Это дает совершенно новое понимание, как и почему нездоровый образ жизни может сказаться на подверженности заболеваниям и продолжительности жизни человека.

Элизабет Блэкберн и ее коллега Шивани Наутиял уже в 2001 году обнаружили у дрожжевых клеток такую закономерность: сильный внешний стресс — например, экстремальная жара или отравление — приводит к отключению теломеразы. В результате жизнь одноклеточных значительно сокращается. У людей также обнаружены первые доказательства взаимосвязи между активностью теломеразы и продолжительностью жизни — для некой редкой наследственной болезни характерно повреждение одного из генов теломеразы. Больные умирают молодыми.

Другое исследование показало даже, что предполагаемую продолжительность жизни пожилых людей можно с большим допущением предсказать на основании длины их теломеров. По данным Элизабет Блэкберн, люди старше 60, в иммунных клетках которых необычно короткие теломеры, умирают раньше: «для них риск сердечно-сосудистых заболеваний имеет повышающий коэффициент 3,2, а для инфекций — даже 8,5».

Обильную пищу для размышлений дают результаты новейших исследований влияния долговременных, почти непосильных нагрузок. Элиса Эпель, одна из сотрудниц Элизабет Блэкберн, обследовала людей, которым на протяжении долгого времени пришлось в одиночку ухаживать, например, за страдающим деменцией родственником или хронически больным ребенком.

По сравнению с ровесниками, имевшими обычную нагрузку, в крови у этих людей наблюдался резко повышенный уровень гормонов стресса. И в их клетках оказались пониженное количество омолаживающего фермента теломеразы, а также укороченные концы хромосом. «Теломеры у женщин, переживших наиболее сильный психологический стресс, настолько укорочены по сравнению с представительницами группы минимального стресса, что это соответствует приблизительно десятилетнему ускорению старения», — сообщает Элиса Эпель. Гены теломеразы у людей с минимальным стрессом были вдвое активнее, чем у людей с сильной нагрузкой.

Как выяснила Элиса Эпель в ходе дальнейших исследований, решающий фактор при этом — не столько ощущаемая нагрузка, сколько реальный уровень гормонов стресса в крови. Независимо от того, как сами испытуемые оценивали в анкете силу своего стресса, содержание фермента вечной молодости в клеточных ядрах всегда было пониженным, если анализ крови показывал стабильно повышенный уровень гормонов стресса. Более убедительного доказательства тезиса «продолжительный стресс старит» на физиологическом уровне, пожалуй, не найти.

Вывод Элизабет Блэкберн: ввиду таких научных данных сегодня вряд ли кто-то усомнится, «что модифицировать теломеры, значительно сокращая или увеличивая продолжительность жизни, могут как генетика, так и внешние факторы».

Кроме того, эти результаты подтверждают то, что уже давно известно психологам и геронтологам: продолжительные психические нагрузки повышают риск инфаркта миокарда и инсульта, а косвенно — даже диабета. Возрастные психологи, например Урсула Штаудингер из Университета имени Якобса (Бремен), уже многие годы высказывают мнение, что долгую и здоровую жизнь проживает тот, кто как можно дольше сохраняет умственную и физическую активность. Теперь выяснилось, что все виды добровольной активности позволяют сохранить молодость, вероятно, не в последнюю очередь потому, что это отвлекает и помогает избежать обременительного долгого стресса.

В отличие от обыденного понимания этого слова стресс в биологическом смысле — не только психическое напряжение, но и хроническая соматическая перегрузка. Поэтому курение и продолжительные нарушения пищевого поведения оказывают на гены теломеразы и теломеры такое же действие, как длительный психический стресс. Теперь ученые могут доказать и это. Таким образом, становится ясно, почему экстремальное длительное недоедание или систематическое отравление точно так же старят и ослабляют нас.

Следовательно, если мы хотим повысить уровень содержания теломеразы в клетках и таким образом сознательно способствовать омоложению своего организма, речь пойдет все о том же: больше движения, нормальная психическая разгрузка и здоровое питание. Они помогут снять тормозящие эпигенетические переключатели с «источника вечной молодости» и продлят нашу жизнь.

В 2008 году Линн Черкас, генетик из Королевского колледжа (Лондон), и ее коллеги изучали длину теломеры у 2401 однояйцевого близнеца. Помимо этого испытуемых спрашивали о том, как много они занимаются спортом в свободное время. Выяснилось, что у физически активных людей концы двойной спирали ДНК в среднем на 200 ступенек длиннее, чем у тех, кто постоянно отлынивает от спорта.

Самый впечатляющий результат был получен в небольшой группе близнецов с очень разным отношением к спорту. Хотя генетически близнецы абсолютно тождественны, длина их теломер различалась в среднем на 88 пар оснований. Так что уже сегодня можно предсказать с высокой степенью вероятности, что один из близнецов проживет значительно дольше — видимо, благодаря своим многочисленным пробежкам, прогулкам или велосипедным поездкам.

Кстати, этот результат подтверждают упоминавшиеся во второй главе данные из Дании и Испании: они показали, что однояйцевые близнецы с возрастом все больше различаются эпигенетически.

И без того известно, что частые и интенсивные занятия спортом оказывают устойчивое положительное воздействие на эпигеномы многих клеток, а следовательно, на обмен веществ организма в целом. Например, даже когда профессиональные спортсмены отдыхают, их мышечные клетки продолжают работать на повышенных оборотах. Они находятся, так сказать, в постоянной готовности и вырабатывают большое количество энергии даже тогда, когда ее не на что потратить. Это может быть одной из причин, почему у спортсменов повышен основной обмен. И мы вправе предположить, что это также защищает теломеры.

Вот уже некоторое время Элизабет Блэкберн совместно с кардиологом и диетологом из Сан-Франциско Дином Орнишем пытается целенаправленно использовать все эти знания в лечении — и удивительно успешно. В рамках одного пилотного исследования 30 мужчинам с не очень агрессивной формой рака простаты было предложено на длительное время серьезно изменить образ жизни. Исследователи прописали им здоровую диету с большим количеством овощей и малым содержанием жиров, умеренную программу физических нагрузок и такие упражнения для снятия психического напряжения, как йога и медитация.

Уже через три месяца изменение активности наблюдалось у 500 из многих тысяч одновременно включенных генов в раковых клетках, в том числе и в тех, которые влияют на злокачественность опухоли. Но прежде всего значительно возросло количество теломеразы в иммунных клетках пациентов, улучшились показатели холестерина и ослабли психологические показатели длительного стресса, выявленные в результате опроса.

Авторы исследования сделали следующий вывод: поскольку повышение активности теломеразы биохимически омолаживает клетки, вполне возможно, что изменение образа жизни ведет к укреплению иммунной системы. Не исключено, что это предотвратит раннюю смерть важных для здоровья клеток. Так что, изменив образ жизни, возможно победить даже рак. Блэкберн и ее коллеги все же предостерегают: не стоит придавать этим данным слишком обнадеживающее значение. Пока что речь идет лишь о малоинформативном пилотном обследовании небольшого числа пациентов.

Тем не менее результаты этих исследований могут вдохновить ученых на более масштабные проекты. И даже если не существует неопровержимого доказательства, что более сознательное отношение к своему здоровью и соответствующее изменение поведения действительно активизирует гены теломеразы, программа, опробованная в Сан-Франциско, гарантированно не принесет вреда и будет иметь множество других положительных эффектов.

Продлевающее жизнь красное вино и сируины

Раньше геронтологи основное внимание уделяли различным явлениям износа и следам болезненных процессов, а также продуктам биохимического распада, которые скапливаются в клетках. Накопление дефектов в геноме тоже считалось важным. Разумеется, все эти процессы способствуют старению живых существ. Но сами по себе не объясняют, почему, например, различные виды животных имеют разную продолжительность жизни, несмотря на существенно сходную окружающую среду. Киты порой живут по два столетия, гигантские черепахи иногда дотягивают до 170 лет, некоторые моллюски — до 400, а мухи и, например, мыши умирают сравнительно быстро.

Линда Партридж, геронтолог из Университетского колледжа Лондона, считает даже, что нашла живое существо, «которое вообще не стареет», — морской георгин. Теперь, подобно большинству коллег, она уверена, что старение обратимо. Его нельзя рассматривать как пассивный процесс, который надо просто принять. «Он контролируется генами», — считает ученая. А гены, в свою очередь, подчиняются механизмам генной регуляции, то есть эпигеномам.

Такие открытия меняют направление развития геронтологии. Сегодня большинство ученых рассматривают старение как активную биологическую программу, аналогичную развитию оплодотворенной яйцеклетки во взрослый организм. Программа эта сформировалась, вероятно, в ходе эволюции, поскольку все живые существа должны уступать место новым и — хочется надеяться — еще лучше приспособленным к окружающей среде поколениям. Кроме того, похоже, с определенного момента энергетические затраты клеток на поддержание молодости непропорционально возрастают.

Этот тезис подтверждается многими революционными открытиями последних лет. Так, почти все живые существа — начиная с дрожжей и червей и заканчивая человеком — обладают несколькими сходными медиаторными системами, влияющими на продолжительность жизни. Тут почти никогда не обходится без участия гормона инсулина, регулирующего уровень сахара в крови, и вещества практически идентичной структуры под названием инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1).

На сегодняшний день практически доказано: чем ниже уровень инсулина или ИФР-1 в течение жизни, тем большего возраста сможет достичь живое существо. Всякий раз, когда исследователи вмешиваются в так называемый «инсулиновый путь», они переставляют жизненные часы. Очевидно, через множество взаимосвязанных медиаторов, транскрипционных факторов и ферментов оба гормона воздействуют на гены, активность которых сохраняет нам молодость.

К ним относятся и ген теломеразы, и те знаменитые «гены Мафусаила», которые ученые обнаружили в последние годы. Они могут сильно продлить жизнь дрожжей, червяков, мух или мышей. Например, вариант гена, продлевающий жизнь круглых червей в два раза, способствует тому, что рецептор инсулина функционирует неправильно. На организм это действует так, будто уровень инсулина стабильно понижен.

То, что подобная взаимосвязь актуальна и для человека, показывает статья, опубликованная в сентябре 2008 года. Исследовательская группа из Гонолулу, возглавляемая братьями Уиллкокс, обнаружила у значительного числа мужчин японского происхождения определенный вариант гена под названием FOXO3A. Ген кодирует белок, регулирующий реакцию человеческого организма на инсулин. Таким образом, можно считать, что выделен первый человеческий «ген Мафусаила». Например, этот вариант гена был обнаружен у 338 столетних немцев, которых обследовала Фридерика Флахсбарт из Кильского университета.

Совершенно очевидно, что и в механизме старения второй код — главная шестеренка. Поскольку, реагируя на импульсы медиаторов и ферментов системы обмена веществ, эпигенетические переключатели могут более или менее надежно включать или выключать гены долголетия. Тем самым они запускают множество других процессов, имеющих влияние на продолжительность нашей жизни.

Похоже, причины старения следует искать не столько в самих генах, сколько в невероятно разнообразных возможностях геной регуляции. Это подтверждают самые последние результаты исследовательской группы под руководством Елены Будовской из Стэнфордского университета (США). Онтогенетики сравнивали активность генов в старых и молодых клетках круглых червей и обнаружили поразительные различия. Активность сотен генов в старых клетках сильно отличается от их активности в молодых клетках: одни переводятся в белки интенсивно более, другие — менее. Геномы постаревших клеток следуют, очевидно, какой-то особой программе.

Отвечает за это определенный транскрипционный фактор — вещество, которое прикрепляется к ДНК на контрольных участках генов, тем самым непосредственно включая или отключая последние. По мере старения это вещество почти полностью исчезает из клеток животных.

А поскольку белок транскрипционного фактора регулирует деятельность многих других генов, меняется модель геной регуляции клетки в целом. Она стареет биохимически.

Когда исследователи искусственно активировали этот транскрипционный фактор у некоторых червей, они получили особей, которые жили значительно дольше, чем их сородичи. Следовательно, результат этого опыта можно рассматривать как еще один

импульс к актуальным переменам в науке о старении. Будовская справедливо считает, что ее результаты служат прекрасным доказательством тезиса о биологической обоснованности и активности процесса старения: взросление круглого червя «следует некоей линии развития, это не просто результат накопившихся повреждений».

Тем временем эпигенетики открыли несколько механизмов, при помощи которых второй код влияет на продолжительность нашей жизни. Прежде всего упоминается одна группа белков — сиртуины. Они также присутствуют почти во всех организмах, от дрожжей до человека, и способствуют сохранению молодости живого существа — при условии достаточного их количества.

Оказалось, чтобы отсрочить старение клетки, сиртуины используют не один путь. Прежде всего они защищают теломеры и модифицируют гистоновые хвосты, а тем самым — эпигенетический код. В результате они изменяют множество переключателей на геноме и влияют на процесс старения клетки. Сиртуины стимулируют синтез веществ, нейтрализующих свободные радикалы кислорода, влияют на активность противоопухолевых генов и на клеточную программу самоубийства, следуя которой переродившиеся клетки жертвуют собой в интересах всего организма, и делают многое другое.

«Сиртуины присоединяются к ДНК и помогают ей построить компактную структуру. Практически случайно было обнаружено, что они играют важную роль в процессе старения, — рассказывает Энн Эренхофер-Мюррей, специалист по изучению хроматина из университета Дуйсбург-Эссена. — Особенно много сиртуинов прикрепляется к концам хромосом. Они защищают теломеры от укорачивания». Помимо этого некоторые сиртуины становятся так называемыми деацетилазами гистонов, то есть удаляют с хвостов гистонов ацетильные группы. Это дает гистонам возможность очень плотно наматывать на себя ДНК, отключая таким образом гены и защищая наследственное вещество.

Шелли Бергер, эпигенетик из Института анатомии и биологии Вистара (Филадельфия, США), уверена, что сиртуины — один из ключей к долгой жизни. «Если они активно функционируют, — считает ученая, — организмы противодействуют старению». В состарившихся клетках количество сиртуина непрерывно убывает, в результате чего меняется структура всего комплекса ДНК и белков. Например, к определенным участкам хвостов гистонов прикрепляется больше ацетильных групп, «а это сокращает жизнь», как считает Шелли Бергер. Говоря упрощенно, большое количество сиртуина в наших клетках сокращает количество ацетильных групп на гистонах, и это продлевает нашу молодость — если, конечно, допустить, что полученные в результате опытов с дрожжами данные применимы к человеку.

«Представляется, что эпигенетические процессы играют важную роль в старении», — таков вывод Шелли Бергер. Имеется в виду, что через эпигеном окружающая среда влияет на скорость старения наших клеток. Следовательно, от нашего поведения тоже зависит, как именно перенастраиваются эпигенетические переключатели — на продолжительную или на короткую жизнь. А роль посредника, по-видимому, принимают на себя сиртуины. Этим объясняется и продлевающее жизнь действие низкого уровня инсулина и ИФР-1. Поскольку это тоже активизирует сиртуины.

Но подлинную славу омолаживающим белкам принес другой феномен: некоторые эксперты, опираясь на результаты эпидемиологических исследований, именно их действием объясняют эффект продления жизни в результате ежедневного потребления одного-двух бокалов

красного вина (для мужчин — максимум двух, для женщин, у которых алкоголь расщепляется хуже, — только одного). Вино содержит вещество под названием «ресвератрол», которое, как доказано, активизирует сиртуины. Правда, количество ресвератрола слишком мало, чтобы им одним можно было объяснить феномен действия красного вина. Так что эта тайна остается пока не разгаданной.

Низкокалорийная диета и спорт сохраняют молодость

Это произошло в 1915 году в Йельском университете (Нью-Хейвен, США) — несколько лабораторных крыс дожили до необычайно преклонных лет. Томас Осборн и Лафайет Мендель хотели доказать выдвинутый незадолго до того тезис: живые существа, которые едят мало, тратят меньше энергии, а потому медленнее стареют. Ученые-диетологи периодически сажали некоторых крыс на продолжительную диету — и достигли успеха. Последующие опыты с червями, дрожжевыми грибочками, мухами и мышами дали тот же результат.

Уже в наше время Стивен Спиндлер и Джозеф Даби из Калифорнийского университета (Риверсайд, США) сократили питание мышей и в течение нескольких месяцев наблюдали за моделью активизации генов в клетках их печени. Диета начала сказываться приблизительно через шестьдесят дней. Многие гены были включены или выключены, особенно те, что влияют на обмен веществ, выполняют функции фактора роста, иммунных и воспалительных медиаторов. Эта перенастройка объясняет то, что ученые не устают повторять: умеренное питание омолаживает клетки, подавляя воспалительные процессы и злокачественное перерождение. Мыши Стивена Спиндлера, например, жили в среднем на пять месяцев дольше, чем их сородичи, получавшие обычный корм.

Такие эксперименты с людьми, разумеется, невозможны по этическим соображениям. Однако некоторые, вдохновленные подобными результатами, уже многие годы добровольно ограничивают количество потребляемой пищи. Они хотят прожить как можно дольше, не страдая от рака и инфаркта. В США они основали «Общество оптимального малокалорийного питания». Члены этой организации потребляют ежедневно приблизительно половину среднестатистического количества калорий (2000–3500), но при этом, конечно, придерживаются очень сбалансированного и здорового питания, чтобы не допустить дефицита энергии.

Американо-итальянская группа диетологов под руководством Луиджи Фонтана и Джона Оллоси внимательно обследовала некоторых членов «общества ограничения калорийности». Специалисты обнаружили, что факторы риска развития старческих недугов у них выражены необычайно слабо: уровень холестерина и количество внутреннего жира, индикаторы воспалений и кровяное давление, а также многое другое соответствует гораздо более молодому возрасту.

К сожалению, группа обследуемых была довольно небольшой. Кроме того, положительный эффект может объясняться просто здоровым питанием. Вопрос о том, действительно ли «малоежки» проживут долгую жизнь, остается открытым. Однако этот результат хорошо согласуется с множеством других данных: например, братья Уиллкокс наблюдали практически те же явления у долгожителей острова Окинава, которые всю жизнь отличались худощавостью и ели немного. Широкомасштабное американское исследование «Сравнительная оценка долгосрочных эффектов от пониженного употребления энергии» (CALERIE), в свою очередь, подтверждает этот результат. Михаэль Дерваль, специалист по гормонам из Берлинской клиники святой Ядвиги обнаружил у 102 человек в возрасте от 100 до 105 лет индекс массы тела 21, столь редко встречающийся в среднем. Одновременно у обследуемых выявился низкий уровень опасного липопротеина низкой плотности (ЛНП). Их очень редко настигал инфаркт миокарда или инсульт.

В начале 2009 года фурор произвело еще одно исследование, в ходе которого Вероника Витте и ее коллеги из Мюнстерского университета доказали, что продолжительная низкокалорийная диета значительно улучшает память пожилых людей. Вывод, который из этого следует, сегодня уже невозможно игнорировать: если пища содержит все витамины и микроэлементы, которые требуются организму, и при этом мало — но не слишком мало — калорий, по всей вероятности, это тормозит процесс старения.

Данный тезис уже много лет защищает Эрнст Хафен, биолог из Цюрихского университета. Он изучает гены мух, отвечающие за развитие и старение. «Почему механизм продления жизни в результате умеренного питания не должен работать именно у такого вида млекопитающих, как человек?» — удивляется ученый. По всей видимости, речь идет о процессах «настолько универсальных, что 600 миллионов лет назад общие предки человека и мухи уже решали те же проблемы с помощью тех же генов».

Одна из проблем — периоды голода, вынуждающие к длительному сокращению рациона. Известно, что живые организмы всегда реагировали на это экономией энергии: они прекращали размножение и ограничивали свой рост. «Лучше маленькая стерильная муха, которая может летать и искать пропитание, чем умирающая от голода», — поясняет Эрнст Хафен.

Но поскольку эта муха больше не размножается, с точки зрения биологической эволюции одновременно стоило бы замедлить процессы старения. И так, природа, вероятно, предусмотрела программу продолжения жизни, которая сохраняет молодость недоедающим особям до тех пор, пока количество пищи вновь не достигнет достаточного уровня и они не смогут размножаться. Тогда с биологической точки зрения опять имеет смысл стареть, чтобы освободить место следующим поколениям. Похоже, у человека от всего этого механизма остался только омолаживающий компонент. Во всяком случае, не установлено, чтобы у людей, придерживающихся малокалорийной диеты, было меньше детей.

Эти гипотезы прекрасно согласуются с другими открытиями в геронтологии. Так, установлено, что программа выживания запускается в результате снижения уровня гормонов инсулина и ИФР-1. Организм сокращает их синтез при ухудшении условий окружающей среды или продолжительном ограничении питания. Но в первую очередь инсулин и ИФР-1 — антагонисты сиртуинов. Как только в клетках снижается уровень этих двух веществ, повышается уровень сиртуинов, что, по всей видимости, эпигенетически перепрограммирует организм на омоложение.

Итак, множество научных исследований свидетельствует о том, что за программой продления жизни действительно скрывается модифицированный второй код. Правда, среди специалистов по сиртуину пока нет единого мнения, как именно проходит путь от умеренного питания через активацию сиртуинов и эпигенетическое перепрограммирование к продлению жизни. Но в целом представляется, что эпигеномы изменяются параллельно в нескольких местах, следовательно, клетки работают над своим омоложением, двигаясь одновременно по нескольким сигнальным путям. Во всяком случае, для некоторых явлений получены настолько убедительные доказательства, что никто уже не сомневается в самом факте существования эпигенетического механизма омоложения.

Применять на людях знания, полученные в результате разных опытов на животных, геронтологи все-таки не решаются. Пока не решаются: «Основные принципы общего инсулинового сигнального пути, по всей видимости, полностью переносимы с круглого

червя на человека, — предполагает Ральф Баумайстер из Фрайбургского университета. — Только у человека все намного сложнее». Так что молекулярные биологи пока еще очень далеки от изобретения омолаживающей таблетки.

Медикаментозно снижать уровень инсулина было бы даже опасно, считает цюрихский ученый Эрнст Хафен. Ввиду сложности обмена веществ это либо не поможет, либо вызовет диабет. Ральф Баумайстер тоже полагает, что сначала надо научиться вмешиваться в эти процессы более точно. «Если когда-нибудь удастся целенаправленно влиять на сигнальные пути, мы, вероятно, научимся затормаживать такие типичные проявления старения, как рак», — надеется он. Но при вмешательстве в обмен веществ человека на столь глубоком уровне нельзя недооценивать риск побочных последствий.

Пока что единственным сколько-нибудь научно обоснованным способом сознательного продления жизни представляется постоянное малокалорийное питание, но и он небезопасен, да и не всякий на него способен. Пример людей, страдающих анорексией, наглядно демонстрирует, что нам грозит, если не соблюдать меру в ограничениях. Довольно быстро подступает граница, за которой начинается неполноценное питание, что может стать причиной болезней и сократить жизнь. Статистика показывает, что при слишком низком ИМТ продолжительность жизни человека снова начинает сокращаться.

Между прочим, точно такая же картина наблюдается и в отношении сна: масштабные эпидемиологические исследования показывают, что люди живут дольше, если в среднем спят чуть-чуть меньше, чем должны бы, — приблизительно на полчаса еженощно. Шоун Янгстедт, сомнолог из Университета Южной Каролины (Колумбия, США), предполагает, что небольшое сокращение сна на регулярной основе активирует в наших клетках программу продления жизни.

Аналогично нехватке питания укороченный сон также свидетельствует о плохих условиях жизни, для преодоления которых организм стремится вооружиться прекрасной физической формой. Но и в данном случае следует предостеречь от сознательной активации программы: превысивший меру нанесет большой вред своему здоровью, так как хроническая нехватка сна — экстремальная нагрузка для организма и психики. И продолжительность жизни значительно сокращается при сильном постоянном недосыпе.

Поэтому спорт представляется гораздо более достойной альтернативой, которая благоприятно влияет и на состояние здоровья, и на физическое и психическое самочувствие. Спорт не только заставляет организм сжигать огромное количество калорий, прежде всего он поддерживает низкий уровень инсулина. Тренировки и здоровое питание с разумным ограничением калорий способствуют тому, что организм сжигает все «топливо», которое потребляет. Это может подстегнуть активность сиртуинов точно так же, как низкокалорийное питание, и наверняка гораздо полезнее для здоровья, чем красное вино.

Жители «острова столетних» подают нам в этом пример: они едят исключительно здоровую пищу, но понемногу и проявляют необычайную физическую активность. По всей видимости, именно это сочетание способствует тому, что геном в клетках многих жителей Окинавы запрограммирован на долгую жизнь.

Жанна Кальман тоже отличалась стройностью. К сожалению, мы не знаем, сколько ела самая старая жительница планеты. Правда, ее сиртуины мог активировать ресвератрол, содержащийся в ежедневном бокале портвейна. Спортом старая дама занималась в своей жизни, видимо, тоже много.

Одно из самых курьезных свидетельств тому, что физическая активность продлевает жизнь, пришло из горных деревень Сардинии. У тамошних крестьян-долгожителей оказалось кое-что общее, хотя и не «ген Мафусаила», как поначалу предполагали ученые. Их поля находятся значительно выше или ниже родной деревни. Так что для выполнения повседневной работы им приходилось напрягаться больше, чем односельчанам, поля которых располагаются на той же высоте, что и деревня. За это они, видимо, и были вознаграждены более долгой жизнью.

Итак, на продолжительность нашей жизни сильнее всего влияем, пожалуй, мы сами: все зависит от того, как много мы двигаемся и насколько умерены в еде. Никогда не поздно хоть немного изменить вредные привычки. Как показывают многие исследования, момент смерти можно немножко отодвинуть, даже если начать меняться в преклонном возрасте.

6

Большая ответственность: мы наследуем не только гены

Неустойчивая догма

Ламбер Люмэ одним из первых начал искать возможные последствия у жертв нидерландской голодной зимы. Эпидемиолог из Колумбийского университета (Нью-Йорк) рано распознал, какой большой шанс для науки представляет тот факт, что клиники в крупных городах Нидерландов уже в конце Второй мировой войны педантично вели метрические книги, делая записи о состоянии здоровья. Никогда ранее и никогда позднее не было возможности на основании столь обширных и достоверных данных сделать заключение о том, что происходит с людьми, которые в течение долгого времени подвергались разрушительному влиянию голода.

Результат исследования, упоминавшийся выше и говоривший о том, что вес новорожденных, которых вынашивали в голодное время, был заметно ниже нормы, Ламбер Люмэ опубликовал уже в 1992 году. Это не произвело сильного впечатления на научное сообщество, поскольку легко объяснялось дефицитом питания. Гораздо большей сенсацией стало наблюдение, что дети в дальнейшей жизни чаще и раньше, чем в среднем, начинали страдать от старческих недугов, отличались относительно низким ростом и меньшей продолжительностью жизни. На этом я уже подробно останавливался.

Настоящее изумление — частично даже неприятие — вызвало следующее утверждение эпидемиолога, опубликованное в 1997 году. Дети голодной зимы, слишком мало весившие после рождения, в свою очередь, тоже производили на свет очень мелких детей, хотя давно уже жили в условиях изобилия, а о настоящем голоде знали разве что по рассказам своих родителей.

Неужели люди передают по наследству также и реакцию своего организма на неблагоприятные условия жизни? Можно ли допустить, что следующим поколениям передается не только базовая последовательность ДНК, но и части второго, эпигенетического кода? Разве могли миниатюрные матери передать память своих клеток о дефиците питания эпигеномам собственных детей? «Абсурд!» — решительно отвергли такое представление большинство биологов. Это противоречит всем прежним знаниям в области эволюционной биологии. Ибо одна из главных ее догм утверждает, что мы наследуем исключительно геном.

Действительно, наблюдение Люмэ можно было бы объяснить и без механизма эпигенетического наследования. Например, предположить, что дети голодной зимы попали в порочный круг, аналогичный тому, который приводит к росту ожирения в современном обществе, ведь женщины с неблагоприятной эпигенетической программой начинают болеть

гораздо раньше других. Поэтому условия внутриутробного развития их собственных детей часто далеки от оптимальных. И таким образом возрастает риск, что второй код детей изменится и станет похожим на материнский.

По сей день остается открытым вопрос, какое обоснование описанного Ламбером Люмэ феномена считать верным. Впрочем, в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что эпигенетическая клеточная память действительно иногда преодолевает границу между поколениями. Появляются все новые результаты опытов на животных, одноклеточных и растениях — равно как и результаты эпидемиологических исследований человека, — которые прекрасно иллюстрируют этот тезис. Не в последнюю очередь новые убедительные объяснения приносит детальное изучение эпигенетических механизмов как таковых. С ними казавшаяся поначалу столь абсурдной идея наследования механизмов приспособления к окружающей среде, в том числе и у млекопитающих, представляется весьма вероятной.

Своим образом жизни, выбранным большей частью сознательно, люди влияют не только на состояние собственного здоровья. Это утверждение кажется сегодня вполне справедливым. Через метилирование ДНК, гистоновый код и микро-РНК в яйцеклетках или сперматозоидах они в некоторой степени предрешают благополучие или страдания своих детей и внуков.

Растения — мастера эпигенетики

Однако я хочу вернуться к началу этой истории, к простой на первый взгляд форме жизни — растениям. «Растения — мастера эпигенетического регулирования», — утверждает генетик Марджори Мацке из Института молекулярной биологии растений имени Грегора Менделя (Вена). У представителей флоры мы находим не только все основные системы переключателей эпигенетического механизма — метилирование ДНК, модификацию гистонов и интерференцию РНК. По словам Мацке, часто они обнаруживают даже «удивительно высокий уровень развития». Благодаря очень большому числу специализированных ферментов и вспомогательных молекул цветы и деревья могут приспособливать свой второй код к меняющимся условиям среды с совершенством, не свойственным никакой другой форме жизни.

Нам, людям, не стоит обижаться. Поскольку для растений обмен информацией между наследственным материалом и окружающей средой, естественно, намного важнее, чем для нас. «Растения не могут убежать, когда условия их жизни ухудшаются», — говорит пионер эпигенетики Гюнтер Ройтер из Университета Галле. Поэтому система регуляции их генов должна уметь реагировать очень быстро и гибко. Так что в процессе эволюции у растений сформировались сложные эпигеномы.

В зависимости от того, насколько серьезно внешнее воздействие, растения включают один или несколько рычагов своего эпигенетического механизма. При вирусной инфекции, продолжительной засухе, участившихся морозах или наводнениях они могут, например, внезапно изменить модель активации целых групп генов, а могут запустить точно настроенный процесс адаптации отдельных частей генома.

Второй код важен для растений еще и по другой причине: они способны совершенствоваться на протяжении всей жизни. В отличие от животных представители флоры не проходят фазу эмбрионального развития, в конце которой все органы уже сформированы. Они и в преклонном возрасте должны формировать новые корни, ростки, цветы или листья.

Поэтому в специальных зонах роста, называемых меристемами или образовательными тканями, содержится большое количество эмбриональных стволовых клеток. Так же как у человека, который в процессе развития, к сожалению, быстро теряет клетки этого типа, они

эпигенетически не дифференцированы по типу ткани, поэтому посредством целенаправленного перепрограммирования потенциально могут превратиться в любую часть растения.

В последнее время эпигенетика привлекает также сельское хозяйство. Подобно тому как современная медицина хочет использовать эпигенетические открытия для создания нового поколения лекарственных препаратов, селекционеры и создатели средств защиты растений пытаются целенаправленно влиять на второй код зерновых, риса или других культур. Например, через РНК-интерференцию они стремятся отключить определенные гены, чтобы ускорить рост, повысить урожайность или стойкость растений. С той же целью они пытаются отключать или активировать отдельные гены путем прикрепления метильных групп и манипуляций гистонами.

Если попытки окажутся удачными, селекционеры могут рассчитывать даже на то, что эти изменения будут наследоваться, поскольку эпигенетики смогли убедительно доказать: растения, так же как одноклеточные, по меньшей мере частично передают клеточную память потомству. По отношению к человеку это пока еще спорно, но в способностях представителей флоры никто из ученых уже давно не сомневается.

Так, Пилар Кубас и ее коллеги из Центра Джона Иннеса (Норвич, Великобритания) уже в 1999 году доказали, что льнянка обыкновенная эпигенетически контролирует форму своих цветков и передает эту информацию по наследству. Великий систематик Карл Линней еще в XVIII веке обратил внимание на то, что это растение встречается в двух формах с совершенно разными цветками. Пилар Кубас и ее коллегам удалось наконец доказать, что за этим стоит эпимутация: у одной из форм льнянки несколько метильных групп блокируют один конкретный ген, у другой формы этот ген активирован.

В большинстве случаев представители разновидности с подавленной информацией передают следующему поколению соответствующее метилирование ДНК. И уже в процессе формирования пыльцы и пестика метильные группы прикрепляются на том же самом участке ДНК, что и в клетках родительского поколения. Ген не активируется, и цветки формируются характерной формы, которая была свойственна предкам. Однако иногда в процессе размножения метилирование исчезает. В этом случае у льнянки с эпимутацией неожиданно появляются потомки с обычной для этого вида формой цветка.



Наследственная эпимутация. Так как у некоторых представителей льнянки обыкновенной (*Linaria vulgaris*) один ген отключен прикрепленными метильными группами, цветки теряют форму, характерную для губоцветных. Эта эпигенетическая мутация передается по наследству. Слева — цветок с эпимутацией, справа — обычный цветок.

Но почему растения так легко наследуют клеточную память? Как считает Гунтер Ройтер из Галле, для них эта способность намного важнее, чем для подвижных организмов, таких, как животные и человек. Новые семена обычно прорастают недалеко от родительского растения. «Условия окружающей среды там, как правило, идентичные. В этом случае вполне оправданно, если потомки будут располагать теми же эпигенетическими механизмами приспособления, что родители», — поясняет ученый.

То, что однозначно идет на пользу растениям, в принципе должно помочь и людям. Но представителям флоры, одноклеточным и грибам приходится намного легче, чем животным и людям, поскольку развитие половых клеток (гамет) и соматических клеток у них не разделено. Половые клетки растений, которые при оплодотворении сливаются, давая начало новой жизни, образуются из обычных тканевых клеток, а следовательно, получают их эпигенетическую информацию.

Напротив, у животных яйцеклетки и сперматозоиды образуются совершенно независимо от остальных тканей организма. Уже на ранней стадии биологического развития несколько

клеток эмбриона обособляются и становятся предшественниками яйцеклеток и сперматозоидов. Начиная с этого времени они в значительной степени отгорожены от воздействия окружающей среды, а потому, как принято считать, не получают никакой информации об эпигенетических приспособлениях в организме.

Как утверждает теория, разделение путей формирования соматических и половых клеток возникло в ходе эволюции именно для того, чтобы приобретенные свойства, которые могут навредить потомству, ни в коем случае не наследовались. Этот феномен называется барьером Вейсмана, то есть носит имя немецкого биолога Августа Вейсмана ^[12], который высказал эту идею еще в 1883 году. Почти 120 лет спустя — и не только благодаря работе о голодной зиме в Нидерландах — выяснилось, что этот барьер непроницаем не во все периоды жизни. В том, что эпигенетическое наследование возможно и осмысленно, биологов убеждают прежде всего опыты на животных.

Бесплодные мыши и дрозофилы с красными глазами

Около десяти лет назад эпигенетику Ренато Паро удался захватывающий эксперимент. Он вывел мух с красными, а не белыми глазами, и все из-за воздействия теплового удара в эмбриональной фазе развития. В общем-то, ничего необычного в этом не было — всего-навсего элементарная эпигенетика. У мух имелся молекулярный переключатель, который реагировал на жару и активировал ген, отвечающий за цвет глаз. Однако Ренато Паро и его коллега Джакомо Кавалли изолировали красноглазых мух, позволив им размножаться. «Удивительно, что у некоторых потомков также оказались красные глаза, хотя они никогда не подвергались тепловому удару, а генетически все были идентичны», — поясняют ученые.

Но на этом исследователи не остановились и продолжили эксперимент. Раз за разом изолируя красноглазое потомство и допуская спаривание только внутри группы, они смогли проследить эпигенетическое наследование необычного цвета глаз как минимум до шестого поколения. «Тем самым мы впервые на молекулярном уровне показали, что эпигенетические признаки в зародышевой линии животных могут передаваться по наследству следующим поколениям», — вспоминает Ренато Паро, который сегодня возглавляет базельское отделение по биосистемам в Швейцарской высшей технической школе Цюриха.

Вопреки давно сложившемуся представлению оказалось, что внешние воздействия, которые модифицируют эпигенетические переключатели в зародышевой линии, не полностью стираются при формировании сперматозоидов и яйцеклеток. Видимо, в определенных условиях они могут сохраняться и таким образом воздействовать на активность отдельных генов у потомков.

Приблизительно в это же время австралийские эпигенетики Хью Морган и Эмма Уайтлоу из Сиднейского университета проводили опыты с желтыми агути, которыми несколько лет спустя занялся также Рэнди Джертл из Дарема (США). Но их не интересовало действие питания. Скорее, они стремились доказать, что бурые грызуны, у которых по какой бы то ни было причине метилирование ДНК отключало ген желтизны, чаще других давали бурое потомство. Напротив, желтые грызуны, у которых второй код не закрывал ДНК от считывания гена агути, производили на свет преимущественно желтое потомство. Генетические данные у всех зверьков были одинаковы. Ученые сделали вывод, что при переносе на следующее поколение эпигенетическая информация, очевидно, «стирается не полностью».

Между тем Эмма Уайтлоу, работающая теперь в Брисбене (Австралия), твердо убеждена, что люди тоже получают в наследство эпигенетическую информацию. Она уверена: «наследуется нечто большее чем ДНК». И это, между прочим, вполне логично, «поскольку

мы целиком наследуем от родителей их хромосомы, а они лишь на пятьдесят процентов состоят из ДНК». Другую половину составляют белки, которые окружают наследственный материал и содержат в своей структуре большую часть второго кода.

Правда, именно в момент слияния яйцеклетки и сперматозоида происходит первая генеральная уборка в клеточном ядре нового организма. Многие гены и группы генов, которые до сих пор были заблокированы, в результате этих еще не до конца изученных процессов снова могут открываться для считывания. Другие участки ДНК, напротив, эпигеномом отключаются.

«Сразу после оплодотворения клетка полностью перепрограммируется», — утверждает генетик из Саарбрюккена Йорн Вальтер, детально изучающий этот процесс. В результате оплодотворенная яйцеклетка возвращается в некое первоначальное состояние, из которого новая жизнь может развиваться, не отягощаясь эпигенетическим влиянием родителей. «Перепрограммирование важно, чтобы клетка правильно прошла первые шаги своего развития», — говорит Йорн Вальтер. Например, у млекопитающих лишь идеально перепрограммированная яйцеклетка формирует как эмбрион, так и плаценту, которая питает новую жизнь. И только такая яйцеклетка в ходе эмбрионального развития может превращаться в любую клетку будущего организма и таким образом участвовать в формировании разнообразных органов.

До сих пор ученые полагали, что эпигенетическая генеральная уборка дает стопроцентный результат и не оставляет следов клеточной памяти родителей. Но уверенности в этом становится все меньше.

Наоборот, с недавних пор все отчетливее формируется представление, что животные, по крайней мере теоретически, могут передавать по наследству механизмы приспособления к окружающей среде. Сначала речь шла о модификациях гистонов и метилировании ДНК, а в 2006 году это было доказано также и для микро-РНК. Мину Рассулзадеган из Университета Ниццы вместе со своими коллегами открыла, что у некоторых мышей лапки и кончик хвоста только потому бывают белыми, что отцы через сперматозоиды передали им большее количество малых РНК. В некоторых клетках эти биомолекулы с помощью РНК-интерференции отключают тот ген, который отвечает за нормальную окраску.

И наконец, работы исследовательской группы под руководством американского молекулярного биолога Майкла Скиннера из Университета штата Вашингтон (Пулман, США) поспособствовали тому, что все больше ученых верят в существование эпигенетического наследования. Скиннер и его коллега Мэтью Энзэй подвергли беременных крыс воздействию пестицида винклозолина и проследили, какое действие это оказало на потомство. Вещество, предназначенное для уничтожения грибков, разрушает мужские половые гормоны у млекопитающих, а также канцерогенно и вредно для почек. Поэтому в некоторых странах, включая Германию, оно запрещено.

Первые результаты не стали для исследователей неожиданностью: крысята мужского пола оказались значительно мельче нормальных особей, хотя сохраняли способность к оплодотворению. Очевидно, разрушающий гормоны яд затормозил формирование их половых клеток в критический период развития. Гораздо большее удивление вызвал у научного сообщества следующий результат: было установлено, что «эти последствия передавались по мужской линии почти всем самцам последующих поколений». А поколений было все-таки три.

Следовательно, яд влиял на плодовитость праправнуков тех крыс, которые были отравлены в период беременности. И это при том, что сам генетический код животных затронут не был. Майкл Скиннер и его коллеги обнаружили в клетках зародышевой линии модифицированную модель метилирования ДНК.

Ученые делают вывод: здесь внешний фактор обладает потенциалом перепрограммирования зародышевой линии млекопитающего. Тем самым он способствует развитию болезни, которая передается последующим поколениям эпигенетическим путем. Это имеет далеко идущие последствия как для эволюционной биологии, так и для нашего представления о наследуемости определенных болезней.

Новейшие исследования Майкла Скиннера показали, что наследственная эпимутация сказывается даже на привлекательности для противоположного пола. По поведению потенциальных партнеров самки угадывали болезнетворное отклонение в их втором коде и спаривались преимущественно со здоровыми в эпигенетическом отношении самцами. Скиннер склонен считать, что этот результат можно перенести и на людей: «Если ваш прадедушка подвергся воздействию вредных веществ из окружающей среды, это скажется даже через поколение, и ваша сексуальная привлекательность будет снижена». Дэвид Крюс, один из участников эксперимента, делает более взвешенный вывод: прежде всего эта работа демонстрирует, что унаследованные эпигенетические изменения могут сказаться также и на поведении животных. «Тем самым эпигенетика добралась до мозга», — заключает он.

Самая новая работа, опубликованная группой Майкла Скиннера в 2008 году, показывает, насколько прав был Дэвид Крюс. Ученые обследовали мозг самцов крыс, прапрабабушки которых подверглись воздействию яда. И пожалуйста: в участках мозга, отвечающих за поведение млекопитающих (мозжечковой миндалине и гиппокампе, упоминавшихся в третьей главе), многие гены были активированы в иной степени, нежели у нормальных особей. Эта измененная модель активации генов, вероятно, явилась причиной отклонений в поведении самцов.

В феврале 2009 года вышла работа, которая блестяще подтвердила эти наблюдения: группа Джанко Арая из Университета имени Тафтса (Бостон, США) ставила опыты на мышах, у которых вследствие эпигенетической мутации была ослаблена память. Некоторых особей сразу после рождения поместили в насыщенную среду с разнообразными игровыми приспособлениями и большим количеством позитивных социальных контактов.

В третьей главе я уже описал опыт канадского ученого Майкла Мини — как такая стимулирующая среда вылечила крыс с неправильным программированием. И вот теперь выяснилось, что она идет на пользу и мышам с мутацией: эпигеномы их нервных клеток, очевидно, отключили дефектный ген. Память у животных нормализовалась на последующие три месяца — для мышей это целая вечность.

Но гвоздь программы еще впереди. Потомки мышей с вылеченным эпигеномом тоже не обнаружили заметных провалов в памяти в течение первого месяца жизни, хотя сразу после рождения их разлучили с матерями, и они не росли в специально обогащенной среде. Единственное логическое объяснение этому: наряду с дефектным геном матери передали им также генетический переключатель, обезвреживающий этот ген.

Даже скептик Рэнди Джертл видит во многих опытах над животными свидетельство того, что наследование второго кода возможно. Но высказывается он очень осторожно: окончательно это пока еще не доказано. Не хватает пока причинной, молекулярно-биологической связи, которая завершила бы цепь доказательств. Если она

когда-нибудь обнаружится, реакция общества может быть непредсказуемой. Например, предприятия, которые на протяжении многих десятилетий производили ядовитые вещества, вероятно, ожидает «настоящий кошмар в виде требований о возмещении ущерба».

Вдобавок невероятно возрастет ответственность родителей, коль скоро нездоровый образ жизни вредит не только им, но и следующим поколениям. В этом случае, как считает Джертл, родители отвечают не только перед собой, но и перед своими потомками.

И лишь немногие эпигенетики сомневаются, что в самое ближайшее время эти темы станут предметом общественной дискуссии.

Здоровье внуков — в руках деда

«В конце концов, гены — всего лишь марионетки в руках ферментов, которые могут включать и отключать их», — сказал еще в 2002 году в интервью «Шпигелю» Гуннар Коти, шведский специалист в области социальной медицины. Через ферменты факторы окружающей среды изменяют наследственный материал. «Эти изменения также могут передаваться затем по наследству», — добавил Коти. Причем он однозначно относил это к человеку, что в то время было еще очень смело.

Однако Гуннар Коти мог предъявить две работы, привлечшие внимание мировой общественности, которые он незадолго до этого опубликовал в соавторстве со своим коллегой Ларсом Олафом Бюгреном. В основу исследования были положены данные о 239 жителях небольшого городка Эверкаликс на севере Швеции. Эти люди родились в 1890, 1905 или 1920 годах, и о них сохранилась подробная медицинская документация. В дополнение к этому ученые установили даты рождения родителей, бабушек и дедушек испытуемых.

Поскольку имелись также документы о размерах урожая в этой местности в XVIII и XIX веках, после кропотливой розыскной работы Коти и Бюгрен весьма точно установили, насколько хорошо или плохо питались жители Эверкаликса в определенные периоды своей жизни. И получили потрясающий результат: если отцы и дедушки мужского населения в период, предшествующий наступлению половой зрелости (то есть когда им было около десяти лет), питались особенно хорошо, их дети и внуки жили меньше и страдали диабетом или инфарктом миокарда чаще, чем обычные жители городка.

Если же, напротив, отцам и дедушкам в возрасте около десяти лет приходилось довольствоваться скудной едой из-за бедного урожая, их потомки мужского пола достигали преклонного возраста, а также реже и позже заболели старческими недугами. Само собой возникает подозрение, что мы можем передавать по наследству своим детям и внукам эпигенетические программы продления жизни, о которых шла речь в пятой главе. Вероятно, при определенных обстоятельствах потомкам могут передаваться также и негативные последствия «передания».

Особое значение препубертатного периода и решающая роль предков мужского пола прекрасно вписываются в общую картину. Именно в этот период созревают мужские половые клетки. Очевидно, их второй код в этой фазе особенно восприимчив к информации, поступающей из окружающей среды. Эти данные он затем передает потомкам через переключатели на геноме.

Попутно эта теория объясняет, почему влияние матерей и бабушек из Эверкаликса было значительно слабее. Женские половые клетки созревают большей частью уже в стадии плода и в период сразу после рождения. Это согласуется также с результатами Ламбера Люмэ по нидерландской голодной зиме. Там с недостаточным весом рождались как раз дети, голодавшие в стадии плода. В их случае эпигенетическая программа передавалась, вероятно,

по материнской линии, то есть через яйцеклетки. Похоже, отрицательное влияние голода из-за его экстремального характера сказалось на них иначе, чем на жителях Эверкаликса. Убедительно также и то, что младенцы, родившиеся с недостаточным весом, когда голод уже закончился, слишком быстро поправлялись, что приводило к ожирению.

Очень четко резюмировал эти данные британский эпидемиолог и генетик Маркус Пембри из Университетского колледжа (Лондон). Решающий фактор передачи эпигенетической информации следующим поколениям — фаза жизни, в которую она была запрограммирована. «Если голод или время избыточного питания случаются в фазе формирования половых клеток, условия внешней среды влияют также на детей и внуков», — говорит он. Поскольку в то время, когда образуются яйцеклетки или клетки, вырабатывающие сперму, эпигеном может собирать информацию из окружающей среды и транслировать следующему поколению.

Если теория подтвердится, родителям придется особенно тщательно следить за тем, чтобы их дети мужского пола в препубертатный период активно двигались, ели много фруктов и овощей и не набирали лишний вес. Эта фаза характерна тем, что мальчики, перед тем как вступить в период полового созревания, год-два почти не растут. У детей женского пола, напротив, именно внутриутробный период и время сразу после рождения представляются самыми значимыми для наследования компонентов второго кода.

Несмотря на пока еще скудные данные, Маркус Пембри абсолютно уверен, что механизм эпигенетического наследования существует также у человека. По его мнению, это совершенная стратегия адаптации к окружающей среде, которую в ходе эволюции должны были выработать практически все организмы. «Когда новорожденный появляется на свет, его обмен веществ уже приспособлен к условиям жизни предков», — поясняет ученый. Благодаря эпигенетическому наследованию — если оно все-таки существует — второй код хранит информацию, не только усвоенную в период собственного эмбрионального и фетального развития, но и восходящую к прародительскому поколению.

Курение вредит вашему незачатому ребенку!

«Пришло время серьезно отнестись к эпигенетическому наследованию», — так прокомментировал британский ученый Маркус Пембри работу своих шведских коллег сразу после публикаций 2002 года, а четыре года спустя сам предоставил еще одно доказательство. Он проанализировал данные большого опроса, в котором принимали участие отцы почти 14 тысяч детей, появившихся на свет в трех районах Великобритании в течение 20 месяцев. Одновременно было зафиксировано состояние здоровья детей после рождения и в возрасте девяти лет.

Вот один из вопросов: «Вы когда-нибудь курили?» Почти половина ответила утвердительно; большинство отцов начали курить в 16 лет. Небольшая группа из 116 мужчин пристрастились к курению уже в десятилетнем возрасте. Маркус Пембри и его коллеги пытались выяснить, не оказало ли раннее курение влияние на детей, хотя они были зачаты много позже — спустя несколько лет или даже десятилетий.

Эффект действительно обнаружился. Во всяком случае, у сыновей он выдержал испытание точной статистической проверкой, которая учитывала другие возможные факторы воздействия: если отцы курили уже в возрасте десяти лет или ранее, их девятилетние дети были в среднем толще, чем дети отцов, начавших курить лишь в одиннадцать или двенадцать лет. И даже дети последних были, в свою очередь, несколько толще мальчиков, отцы которых попали в никотиновую зависимость еще позже.

Эти данные согласуются с результатами из Эверкаликса и еще раз подтверждают, что мы с высокой степенью вероятности наследуем эпигенетические программы. Маркус Пембри считает, что условия жизни, в которых находились мужчины в возрасте десяти лет, определенно повлияли на обмен веществ их детей через эпигеномы половых клеток.

Так что в качестве предупреждения на сигаретных пачках следовало бы печатать следующее: «Курение может навредить здоровью детей, которых вы когда-нибудь произведете на свет!» Конечно, курильщики вредят прежде всего самим себе. Никотин и смолы вызывают тяжелые соматические и генетические нарушения. Последствия для следующего поколения, фиксируемые чисто статистическими методами, по сравнению с этим скорее второстепенны. Тем не менее ответственность курильщиков растет.

Итак, влияние образа жизни на второй код наших клеток, по всей вероятности, формирует программы активации генов также у всех наших потомков. Причем зафиксированные до сих пор наблюдения представляют собой лишь вершину гигантского айсберга, поскольку большая часть последствий от унаследованных адаптаций наших клеток, вероятно, не столь важна или не так хорошо распознается, как уже обнаруженная.

Ввиду этих новых данных мы должны внимательней отнестись к образу жизни своих детей. Нужно следить, чтобы начиная с внутриутробного и до пубертатного периода они вели здоровый образ жизни без излишеств, а также не подвергались воздействию каких бы то ни было ядовитых веществ. В этом случае мы проявляем заботу не только об их здоровье, но также о благополучии их потомков, то есть наших внуков и правнуков.

Разумеется, для стопроцентного подтверждения этого тезиса необходимо провести еще несколько обширных надежных обследований с участием людей. Но эпигенетики во всем мире не жалеют усилий для прояснения этого ключевого вопроса. Одно недавнее исследование на Тайване показало, например, что повлиять на эпигеномы половых клеток могут не только никотин и неправильное питание, но и жевание бетеля — смеси, включающей семена арековой пальмы.

Плоды арековой пальмы, которые жители Азии любят использовать в качестве возбуждающего средства, содержат большой набор биоактивных ингредиентов, например ареколин, оказывающий стимулирующее действие. По меньшей мере один из них, с большой вероятностью, влияет на эпигенетические переключатели в половых клетках. Если родители в молодом возрасте регулярно жевали бетель, у их детей может рано развиваться метаболический синдром.

Симптомы этого заболевания в относительно короткое время развивались у мышей, которых исследователи кормили плодами арековой пальмы. Более того, самцы, шесть дней поедавшие бетель, в течение последующих четырех недель спаривались и порождали потомство с повышенным риском развития метаболического синдрома, несмотря на то что детеныши за всю последующую жизнь ни разу не ели плодов арековой пальмы. Этот эффект наблюдался у трех поколений.

Ошибка Дарвина — возвращение Ламарка?

Тезис о транспоколенческой — то есть преодолевающей границы поколений — эпигенетике поражает самую сердцевину биологии. Поскольку пробуждает подозрение, что идеи Жана Батиста Ламарка, единственного противника великого Чарльза Дарвина, в какой-то мере верны. Ламарк утверждал, что живые существа могут целенаправленно приспосабливаться к окружающей среде и затем передавать приобретенные навыки по наследству. Самое

известное, часто цитируемое и еще чаще высмеиваемое утверждение Ламарка касалось жирафов — мол, у них потому такая длинная шея, что они постоянно тянулись к самым верхним листьям на деревьях.

Возможная реабилитация французского ученого подоспела в самый неподходящий момент, ибо 2009 год объявлен годом Дарвина. Патриарху биологии и гениальному создателю эволюционной теории в этом году исполнилось 200 лет, а с момента первой публикации его революционной работы «Происхождение видов» прошло ровно 150 лет.

Эпигенетика покушается на один из центральных тезисов дарвиновской теории — целенаправленной эволюции а-ля Ламарк не существует. И это не очень вписывается в праздничную атмосферу. Непрерывное развитие видов есть не что иное, как результат многочисленных мельчайших и случайных изменений, благодаря которым некоторые особи получают преимущество в борьбе за ограниченные ресурсы окружающей среды или в защите от опасностей. Благодаря своему преимуществу эти особи в дальнейшем дают более многочисленное потомство, чем другие представители того же вида, так что признак в течение долгого времени закрепляется, а в предельном случае ведет к образованию новых видов.

Это верное основное положение Дарвина и по сей день находит все больше подтверждений и позволяет объяснить развитие жизни на Земле — от бактерии и червя до обезьяны и человека. Обоснование происхождения видов было незаурядным достижением британского ученого. И все современные псевдотеории — например, креационизм или разумный замысел, ставящие под сомнение это основополагающее биологическое открытие, не приводят сколько-нибудь веских научно подтвержденных данных. Они совершенно ненадежны и не выдерживают рациональной критики.

Гораздо больше внимания заслуживают аргументы группы исследователей, провокационно называющих себя неоламаркистами. Они утверждают, что Дарвин, как минимум, немного ошибался, а Ламарк был немного прав.

Разумеется, они не верят в теорию Ламарка о сознательном вытягивании шеи у жирафа. Но полагают, что эпигенетические коды иногда могут передаваться по наследству, а вместе с ними и целенаправленные, неслучайно приобретенные механизмы приспособления к окружающей среде.

Одна из самых горячих поборниц этих идей — израильский генетик и философ Ева Яблонка. Многие годы она собирает доказательства эпигенетического наследования и защищает тезис о том, что второй код оказывает непосредственное влияние на эволюцию. Разумеется, это выходит далеко за рамки того простого факта, что родители передают по наследству в том числе и эпигенетически закрепленные модели активации генов. Если Ева Яблонка права, придется допустить, что эпигенетическая информация может в долгосрочной перспективе изменять гены, а следовательно, и генетические «монтажные схемы» целого вида. Она сама так описывает эту дилемму: «Ученые готовы поверить в некое наследование по Ламарку, но противятся идее о существовании Ламарковой эволюции».

Эпигенетические модификации до сих пор считаются причиной сравнительно кратковременных, но резких изменений внутри одного вида, для которых не находится генетического объяснения ввиду невероятной скорости приспособления. Так, предположительно вследствие значительного улучшения питания голландцы в течение 150 лет превратились из самого низкорослого в самый высокий народ Европы. Но представляется невероятным, чтобы это изменение повлияло также на их ДНК — что, выражаясь словами Яблонки, и было бы «Ламарковой эволюцией». Скорее, модификации

второго кода помогли им максимально эффективно использовать генетический потенциал наследственного материала.

Тем не менее базельский эпигенетик Ренато Паро намерен доказать, что эпигенетические механизмы приспособления в долговременной перспективе способствуют также изменениям самого генетического текста. В этом случае Ламарк в каком-то смысле был бы окончательно реабилитирован. «Мы хотим повторить эксперимент Уоддингтона пятидесятих годов и показать, что эпимутация создала базу для закрепления генетической мутации», — заявляет Ренато Паро. Конрад Уоддингтон, основатель эпигенетики и автор метафоры «эпигенетический ландшафт», на протяжении 20 лет подвергал мух воздействию эфира. Это привело к изменениям в строении насекомых. Некоторые перемены закрепились и постоянно передавались по наследству следующему поколению.

Сейчас Ренато Паро повторяет этот эксперимент. Но, в отличие от Уоддингтона, он может изучать последствия непрерывного трансгенетического воздействия также методами молекулярной биологии. В первую очередь он сосредоточил внимание на генах, которые настраивают биохимические реакции на длительный биологический стресс. Так он хочет доказать, что эпигенетика этих генов изменяется. Кроме того, он намерен показать, что экстремальные нагрузки в долгосрочной перспективе приводят к тому, что гены мухи, испытавшие эпигенетическое воздействие, также мутируют. Это стало бы первым неопровержимым доказательством влияния внешнего фактора на модификацию генома посредством изменений в эпигенетическом коде.

Импринтинг: борьба полов

В то время как эволюционная биология по-прежнему отстаивает свою любимую догму, генетика еще с 1984 года наблюдает, как разрушается одна из ее основ — законы Менделя. Ровно 25 лет назад выяснилось, что они действуют не всегда. И виной тому снова эпигенетика.

Эта история началась в XIX веке. Тогда монах-августинец Грегор Мендель скрещивал сорта гороха с цветками разного цвета. На основании полученных результатов он сформулировал закономерности, в соответствии с которыми высшие организмы передают наследственную информацию своим потомкам. Это принесло ему звание «отца генетики» и заставило несколько поколений школьников, изучающих биологию, зубрить понятия «рецессивный» и «доминантный». В среднем от обоих родителей растения и животные наследуют по одному гену с одинаковой функцией. Если гены не идентичны, один из них, доминантный, подавляет другой, который называют рецессивным. Например, многочисленные «монтажные схемы» белков, которые обеспечивают темный цвет волос или кожи, в большинстве случаев доминируют над генами, отвечающими за более слабую пигментацию. При этом, по Менделю, совершенно безразлично, какой ген унаследован от матери, а какой — от отца.

Но вот наступил 1984 год, и генетики Дейвор Солтер и Азим Сурани в результате одинаковых опытов обнаружили, что отцовский и материнский геномы не могут просто так заменить друг друга. Они попытались создать эмбрионы мыши, у которых оба набора хромосом были взяты либо из двух яйцеклеток матери, либо из двух сперматозоидов отца. В обоих случаях эмбрионы оказались нежизнеспособны.

Если у зародышей были только материнские гены, то поначалу они развивались нормально, но плацента была слишком маленькой и не приносила им достаточного питания. Если гены были позаимствованы только у отцов, плацента чрезмерно разрасталась и у эмбрионов быстро развивались фатальные нарушения роста. Следовательно, чтобы быть

жизнеспособным, млекопитающему нужен комплекс материнских и отцовских генов. Но, по Менделю, вообще безразлично, от кого унаследован ген — от матери или от отца.

Собственно говоря, генетики могли предвидеть такой результат, ведь при скрещивании близкородственных видов млекопитающих очень важно, кто отец, а кто — мать. Не случайно мул и лошак так отличаются друг от друга. В первом случае мать — лошадь, а отец — осел, во втором — наоборот. Еще более впечатляющий пример, который невозможно объяснить законами Менделя, — скрещивание льва и тигра. Если лев выступает в роли отца, детеныш достигает непомерных размеров — его вес может быть вдвое больше родительского, а длина превышать три метра. Если же, наоборот, львица выступает в роли матери, то потомство намного мельче.

«Даже если последовательности родительских ДНК полностью совпадают, у млекопитающих они не могут быть произвольно заменены друг на друга», — считает Рэнди Джертл. Активность некоторых генов, очевидно, зависит от того, чьи они — отцовские или материнские, а не от их доминантности или рецессивности.

За этим феноменом скрывается процесс, называемый геномным импринтингом. При этом даже в наших человеческих половых клетках эпигенетически отключаются некоторые специальные гены. Информация передается затем через яйцеклетки и сперматозоиды хромосомам наших детей. Поскольку мужчины и женщины отключают все же разные гены, то в норме дети наследуют активную и неактивную формы любого импринтированного гена.

Для того чтобы этот процесс мог столь же безупречно повториться и в следующем поколении, дети, формируя собственные половые клетки, стирают второй код своих родителей. Затем они устанавливают собственные эпигенетические переключатели, зависящие от пола. Это гарантирует, что мужчина, например, в своих сперматозоидах не установит на хромосомы, унаследованные от матери, дополнительно к материнским выключателям еще и отцовские. Таким образом мужчины превращают унаследованные от матери гены в активируемый по мужскому типу геном. По тому же образцу женщины преобразуют полученные от отцов эпигеномы в женскую форму.

Если где-то в этот процесс вкрадывается ошибка, что в природе происходит в одном случае из тысячи, в клетках нового поколения считываются дважды или не считываются совсем те гены, которые в норме должны считываться лишь однократно. Последствия могут быть более или менее тяжелыми в зависимости от количества затронутых генов. У мышей с чисто материнским или чисто отцовским геномом были затронуты все импринтированные гены. Они-то и привели к открытию импринтинга. Неудивительно, что животные оказались нежизнеспособными.

Предполагается, что решающее значение для развития у людей синдромов Прадера — Вилли, Ангельмана или Беквита — Видеманна тоже может иметь дефект импринтинга. Карин Бейтинг из группы эссенского эпигенетика Бернхарда Хорстхемке обнаружила даже, где может скрываться причина болезни у пациентов с синдромом Прадера — Вилли и дефектом импринтинга. В зародышевой линии отца, перед тем как он начинает программирование своей собственной мужской модели активации генов, не полностью стирается эпигенетический код его матери.

В результате на определенном участке генома ребенок наследует женский код импринтинга в двойном размере — от матери и от бабушки по отцовской линии. А некоторые гены, важные для здорового развития, вообще не активируются. «Насколько мне известно, это одно из первых явных доказательств, что эпигенетическая информация может наследоваться также и человеком», — комментирует Хорстхемке.

На сегодняшний момент известно: у млекопитающих, а значит, и у человека импринтингу подвержены как минимум 83 гена, по разным оценкам возможно даже — от 100 до 600. Малейшее нарушение баланса в этих отрезках генома может привести к серьезным последствиям. Толчком становится, как правило, потеря импринтированным геном эпигенетических задвижек в ранний период развития.

Представляется, что на характер человека, а в предельном случае даже на развитие болезней влияет то, какие гены доминируют в его мозге — контролируемые по мужской или по женской модели. «Существуют теории, что при таких сильных и устойчивых болезненных изменениях личности, как аутизм, хроническая депрессия или шизофрения, модель импринтинга мозговых клеток сильно смещена в одном из родительских направлений», — говорит саарбрюккенский эпигенетик Йорн Вальтер.

Следовательно, многие тяжелые психические заболевания могут быть результатом серьезного дефекта импринтинга во время раннего развития. На этом же базируется уже упоминавшаяся в третьей главе теория возникновения различий между полушариями головного мозга, ведущих к леворукости или праворукости. Соответствующие участки ДНК еще только предстоит открыть. Ясно только, что генетики должны искать их среди импринтированных генов.

Но ученые упорно ищут те участки генома, которые подвергаются эпигенетическому отключению по половому признаку, не только из-за этого. Дело в том, что среди импринтированных генов очень много таких, которые связаны с серьезными и часто встречающимися соматическими недугами. Риск заболеть раком, ожирением, болезнью Альцгеймера, диабетом и астмой, а также опасность возникновения многих нарушений развития может возрасти в результате мутации активного гена импринтированной пары. Причина заключается в том, что одна из родительских копий этого гена была отключена. Если бы она была активна, то могла бы скомпенсировать дефектную модификацию гена.

Эта амортизация возможных последствий генетического дефекта, конечно, считается основной причиной, почему в ходе эволюции утвердились живые существа с двойным набором хромосом. Рэнди Джертл предлагает такое сравнение: «Природа предпочитает летать на двухмоторных самолетах. Если откажет один двигатель, можно будет вполне уверенно приземлиться на втором». Если, например, перестает функционировать ген, защищающий клетки от злокачественного перерождения, это не страшно, пока исправно работает второй ген. Но если последний отключен в результате импринтинга, то организм уже, скорее всего, проиграл решающую битву с раком.

Можно предположить существование лишь очень важных причин, по которым иные живые существа пожертвовали столь фундаментальным преимуществом, чтобы родители могли оказывать эпигенетическое влияние на своих потомков. О том, каковы эти причины, биологи дискутируют вот уже 25 лет, с момента открытия феномена импринтинга. Самая убедительная и признанная теория принадлежит австралийскому эволюционисту Дэвиду Хэйгу. Он высказывает предположение, что отец и мать через программирование своих половых клеток стремятся отстоять антагонистические интересы. Это создает потомкам преимущества, компенсирующие те риски, которыми они расплачиваются за импринтинг.

Мать заинтересована в том, чтобы потомство не расходовало слишком много собственных ресурсов и оставляло достаточно энергии для самих себя и будущих детей. Эволюция мужской линии, напротив, выигрывает в том случае, если ее потомки максимально сильны и жизнеспособны, пусть даже в долгосрочной перспективе это происходит за счет матери.

Поэтому матери подавляют прежде всего гены, стимулирующие рост детеныша, тогда как отцы прежде всего отключают гены, активность которых тормозит развитие и питание детей.

В пользу этого тезиса свидетельствует многое. Например, конкурирующее эпигенетическое воздействие отца и матери на модель активации генов потомства, по масштабам эволюции, — довольно молодой феномен, который независимо друг от друга сформировали только две различные формы жизни — растения и млекопитающие. Единственное, что их объединяет: на питание потомства матери тратят много, а отцы — мало энергии. Женские растения образуют так называемый эндосперм — ткань, которая обволакивает росток и первоначально снабжает его энергией. Самки млекопитающих выращивают детенышей в своей утробе и кормят их через плаценту.

В эту картину вписывается также тот факт, что эволюция явно изобрела импринтинг одновременно с детским местом. Во всяком случае, у яйцекладущих млекопитающих, не имеющих плаценты, например у утконоса, пока не наблюдается программирования наследственного материала по половому признаку. Кроме того, Йорн Вальтер смог недавно показать, что многие импринтированные гены очень активны в плаценте, то есть используются предположительно для питания плода. И последним косвенным доказательством служит тот факт, что некоторые импринтированные гены действительно вмешиваются в рост и развитие живых существ.

Для Вальтера это предполагаемое соперничество полов в сфере потребления ресурсов потомством — особенно яркий пример того, что эволюция тоже использует разнообразные возможности эпигенетики. «Импринтинг предоставляет живым существам возможность ускорять свою собственную эволюцию», — считает ученый. Посредством сравнительно небольших изменений молекулярной структуры генов в зародышевых линиях растения и млекопитающие могут эффективно воздействовать на модель активации генов собственного потомства.

И природа действительно использует свой новый инструмент исключительно активно. Это видно по тому, что у разных млекопитающих геномному импринтингу подвергаются иногда совершенно разные гены. Может ли быть, что млекопитающие и растения научились направлять свою эволюцию и таким путем? Этот вопрос тоже пока ждет ответа.

Искусственное оплодотворение — риск?

Фундаментальные исследования в эпигенетике прежде всего преследовали цель изучить те комплексные изменения, которые происходят в клетках в момент оплодотворения на самом раннем этапе развития любой жизни. Результаты создают повод для беспокойства. Обнаружены свидетельства, что искусственные факторы сильно искажают естественные процессы. Например, это можно сказать об экспериментах по клонированию живых существ и — что имеет непосредственное отношение к человеку — искусственных и экстракорпоральных оплодотворениях (ЭКО).

Результаты исследований и опытов на животных постоянно показывали, что риск возникновения пороков развития у детей, зачатых в результате ЭКО, несколько повышен, говорит Бернхард Хорстхемке из университета Эссена. Паника тут неуместна, «поскольку абсолютные цифры очень низкие. Но необходимо более подробное исследование, поскольку не известно, что именно происходит с эпигеномом яйцеклетки при ЭКО».

Однако и без того у данного феномена предполагают много причин. Возможно, гормональная терапия матери провоцирует формирование яйцеклеток с неправильной эпигенетической программой, чего не произошло бы при естественном оплодотворении. Вероятно, риск пороков развития повышает сравнительно зрелый возраст большинства

родителей. А может быть, к нежелательным последствиям приводят эпигенетические модификации сперматозоидов фактически бесплодного мужчины.

Представляется, однако, что гормональная терапия и первоначальное пребывание оплодотворенной яйцеклетки в искусственной биохимической среде пробирки приводят к тому, что первые клетки зарождающейся жизни некорректно воспроизводят программирование своего импринтинга, предупреждает Бернхард Хорстхемке. Дополнительные ошибки могут возникнуть, когда сразу после оплодотворения перепрограммируется множество других эпигенетических структур.

Михаэль Людвиг, гормонолог из Гамбургского эндокринологического центра, который совместно с Бернхардом Хорстхемке в течение многих лет изучает возможные последствия ЭКО, рассматривает сегодняшние наблюдения только как «вершину айсберга». В результате искусственного оплодотворения, вероятно, все эпигенетические сигналы «образуются не так, как должны». Хотя это лишь в самых редких случаях приводит к выраженным последствиям, заметным сразу после рождения или в первые годы жизни. Но вполне можно допустить, что повышенный риск заболевания проявится у этих людей лишь несколько десятилетий спустя, как и в случае со многими другими эпигенетически запрограммированными болезнями. Сегодня мы, естественно, пока еще не можем это зафиксировать.

Намного яснее положение вещей при клонировании животных самым распространенным сегодня методом. Тут многочисленные модификации эпигенома в оплодотворенной яйцеклетке почти никогда не протекают без дефектов. Метод заключается в том, что генные инженеры берут ядро обычной соматической клетки, имеющей совершенно иной второй код, чем яйцеклетка или сперматозоид, и пересаживают его в яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро. Подавляющее большинство созданных таким образом клонов практически не способны к развитию. Но, несмотря на это, в отдельных случаях яйцеклетка более или менее правильно перепрограммирует геном, что граничит с чудом. А ранняя смерть животных, как и в случае с первой клонированной овцой Долли, частые уродства и болезненность более чем объяснимы ввиду значимости второго кода.

Жуткая перспектива клонирования человека в ближайшем будущем неосуществима уже чисто технически. Стоит предупредить даже тех, кто готов потратить много денег на второе рождение своего домашнего любимца: во всяком случае, у самок лишь случай решает судьбу многих признаков. За это отвечает один из наиболее известных и изученных эпигенетических процессов — так называемая инактивация X-хромосомы. Как известно, в отличие от самцов у самок млекопитающих имеется две X-хромосомы. Но одна из этих половых хромосом отключается во всех клетках на очень ранней стадии развития. Происходит это так: хромосома чрезвычайно плотно наматывается на гистоны и упаковывается так, что становится абсолютно недоступна для механизма считывания генов.

Для сведения генным инженерам, которые хотят создать идентичные существа: отключение в клетке отцовской или материнской X-хромосомы происходит по воле случая. Например, у самки трехцветной кошки черепаховой окраски и ее клона, несмотря на абсолютно тождественный генетический код, разноцветные пятна располагаются совершенно по-разному. Один из генов, отвечающих за цвет меха, находится в женской половой хромосоме и активируется случайным образом в период эмбрионального развития. Для белых участков он абсолютно пассивен, для рыжих считывается ген одного из родителей, а для черных — другого.

Этот занятный феномен — наверняка не последний сюрприз, обнаруженный в ходе исследования эпигенетических процессов, которые сопутствуют зачатию и рождению. Нас ждет еще много интересного.

7

Проект эпигеном: биомедицина на пути в XXI век

Из Берлина в центр будущей революции

Он не обижается, когда его принимают за студента или докторанта. А это происходит с 32-летним генетиком постоянно. Александр Майсснер — серо-голубые глаза, темно-русые небрежно причесанные волосы, трехдневная щетина — не только молод, но и безупречно сдержан. Во время интервью молекулярный биолог, слегка склонив голову, смотрит на меня снизу вверх почти застенчиво. Ученый сосредоточен — для него важно ответить на вопросы как можно конкретнее и понятнее. Кажется, что Майсснер не перестает удивляться растущему интересу к его персоне.

А между тем у Александра Майсснера есть все шансы стать звездой в своей области. С 2008 года он занимает должность доцента всемирно известного Гарвардского университета (Кембридж, США), а также стал членом Института Бродов. То есть он сотрудник научно-исследовательской структуры, которая была основана очень богатыми спонсорами, супругами Эли и Эдит Брод, в 2003 году и с самого начала своего существования считалась в высшей степени респектабельной. Институт предоставляет щедрое финансирование и первоклассное техническое оборудование. И тем самым обеспечивает ведущим исследователям в биологических науках из двух лучших бостонских высших учебных заведений — Гарвардского университета и Массачусетского технологического института (МТИ) — возможность участвовать сразу в нескольких совместных программах по развитию биомедицины.

Группа Майсснера состоит из семи человек и специализируется на подготовке клеток к последующему секвенированию; другая группа проводит затем собственно расшифровку генома. Майсснер раскрывает один из секретов успеха этих программ: в Институте Бродов каждый делает только то, для чего имеет оптимальное оборудование и в чем лучше всего разбирается.

Директор института — не кто иной, как Эрик Ландер, один из основных участников работы по расшифровке генома человека. Научный руководитель докторанта Майсснера тоже один из столпов генетики — Рудольф Йениш из Уайтхэдского института биомедицинских исследований при МТИ, который со своей группой уже многие годы развивает генную инженерию и исследование стволовых клеток.

Алекс, как все называют Майсснера после семи лет жизни в США всегда знал, чего хочет. И ради этого он готов ходить в институт по семь дней в неделю. До 25 лет он жил и учился в Берлине. Потом его потянуло в США, и в лаборатории Йениша он подключился к изучению стволовых клеток. «К Йенишу я пошел, потому что хотел работать в одной из ведущих лабораторий и освоить новейшие технологии», — признается Майсснер.

Там как раз пытались усовершенствовать клонирование — в надежде однажды вырастить генетически тождественные стволовые клетки пациентов, чтобы иметь возможность лучше изучить ход развития болезней. Очевидно, в процессе клонирования, как и в процессе выращивания определенных соматических клеток из стволовых, речь идет в значительной мере о программировании и перепрограммировании генома, то есть об эпигенетике.

Итак, Майсснер быстро научился ориентироваться в мире ацетильных и метильных групп, гистонов и микро-РНК. В итоге он внес заметный вклад в успешные эксперименты Рудольфа Йениша с так называемыми индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (и ПСК), которые получают не клонированием, а в результате генно-инженерного перепрограммирования. «В последние годы я занимался исследованием стволовых клеток и эпигенетикой, — говорит Майсснер, — и благодаря своим новым должностям могу сочетать то и другое в более серьезном масштабе — исследование стволовых клеток в Гарварде и эпигенетику в Институте Бродов».

Сейчас Алекс взялся за гигантскую задачу — изучение человеческих эпигеномов. «Можно с полным правом утверждать, что такое исследование — ближайшая и важнейшая цель геномики», — заявляет молодой ученый.

Похоже, Майсснер снова абсолютно прав и очень вовремя поступил на работу в один из важнейших мировых центров эпигенетики. Ибо здесь эта наука вступает в совершенно новую фазу, которая вскоре может произвести настоящую революцию в молекулярной биологии и медицине.

Такой прогноз — никак не преувеличение, поскольку уже бесспорно доказано: механизмы второго кода принимают участие в развитии раковых и аутоиммунных заболеваний (астмы, аллергии), психических недугов и метаболического синдрома. Уже установлены важнейшие факторы, способствующие изменению эпигеномов: развитие в утробе матери и в раннем детстве, экологически вредные вещества, наркотики и медикаменты, старение, физическая активность и питание.

Однако эти взаимосвязи пока лишь обозначены. Весьма вероятно, что тот, кому удастся их прояснить, поможет человечеству сделать большой шаг вперед на пути к новой жизни, где будет немного меньше страданий и значительно больше здоровья.

190 миллионов долларов на решение грандиозной задачи

«Наша цель — расшифровать эпигеном ста или более различных типов человеческих клеток», — так Майсснер определяет свой нынешний проект. Он специализируется на метилировании ДНК, его коллега Брэдли Бернстейн занимается модификациями гистонов, и еще одна группа исследует различные РНК, действующие в эпигеноме.

Ученый осознает громадный объем этой задачи. «Над проектом „Геном человека“ на протяжении многих лет работало множество групп, — говорит Майсснер. — Но в нашем случае речь идет не об одном отдельном геноме, а о сотнях эпигеномов — и они устроены, конечно, гораздо сложнее».

Предстоит исследовать как минимум сто типов тканей, взятых у многочисленной группы людей. Для каждого из них сначала необходимо изолировать как можно больше клеток, однозначно идентифицируемых по типам. Эту стандартную сложную процедуру исследователи проводят на клетках кожи, поджелудочной железы, мозга и так далее. Затем последует трудоемкая фаза биохимического препарирования, а потом из-за индивидуальных различий второго кода тысячи клеток каждого типа будут автоматически анализироваться. Только таким образом при помощи сложных математических формул можно статистически определить, какие эпигенетические переключатели действительно типичны для той или иной ткани.

Причем автоматические анализаторы не просто производят многоступенчатый поиск генного текста, как раньше, они должны также распознать, где прикреплены метильные группы,

какие химические довески несут гистоновые хвосты на самых разных участках генома и какие рибонуклеиновые кислоты клетка синтезирует именно для эпигенетической работы.

Однако Алекс Майсснер и его коллеги прекрасно подготовлены для выполнения этой задачи, что они доказали совсем недавно. В ведущем научном журнале «Нейчур» они опубликовали успешно выполненное ими картирование эпигенома 17 разных клеток мыши, которое содержало несколько любопытнейших — по крайней мере для специалистов — сюрпризов. Например, ученые показали, что стволовые клетки, долгое время находившиеся на искусственном вскармливании, эпигенетически поразительно похожи на раковые. Это важное указание на то, какие эпигенетические решения реализуются в хроматине при перерождении здоровой ткани. Ученые Института Бродов открыли также, что метилирование ДНК отключает многие гены не на их контрольных участках, как предполагалось ранее, а совсем в других местах, и многое другое.

Прежде чем начать картирование человеческого эпигенома, Майсснеру пришлось ждать запуска гораздо более крупного проекта, в который сегодня включена его группа: новая программа «Дорожная карта эпигеномики» стартовала 30 сентября 2008 года. Тогда Национальный институт здравоохранения США значительно повысил престиж эпигенетики как научной области. Его директор Илайас Зерхуни объявил, что до 2014 года для поддержки ряда ведущих исследовательских групп эпигенетиков в США и Канаде планируется выделить более 190 миллионов долларов.

Илайас Зерхуни надеется на получение «сравнительных данных, которые сможет использовать все научное сообщество, чтобы лучше понять, как функционирует эпигенетическая регуляция и как она воздействует на здоровье и болезни». Благодаря этому уже в ближайшие годы могут быть получены ответы на некоторые основополагающие вопросы: почему стволовая клетка идет по тому или иному пути развития? Какие переключатели должны задействовать генетики, чтобы превратить клетку кожи в нервную, а клетку соединительной ткани — в клетку миокарда и так далее? И какая эпигенетическая программа делает некоторые клетки злокачественными, неработоспособными или особенно восприимчивыми к болезням?

Совместно с группой Брэдли Бернштейна Майсснер получит приблизительно 15 миллионов долларов из общего котла Национального института здравоохранения США. Оба уже наняли новых сотрудников и отправились в «шоп-тур» — заказать для своих лабораторий несколько самых современных и дорогих геномных анализаторов. Наконец-то они начали работу, в результате которой подробная карта эпигеномов дополнит карту человеческих генов, представленную общественности Клинтоном, Вентером и Коллинзом в июне 2000 года.

На этом пути у них будет много попутчиков, поскольку Институт здравоохранения США финансирует исследования и в трех других учреждениях, картирующих эпигеномы клеток. Еще они поддерживают научные центры, которые разрабатывают новые приборы для эпигенетических опытов и обработки данных, а также исследовательские группы, работающие над обнаружением неизвестных пока эпигенетических переключателей. И наконец, Национальный институт здравоохранения финансирует группу, которая должна объединить и обработать все новые результаты.

В 2014 году ученые собираются продемонстрировать первые карты человеческих эпигеномов, которые точно покажут, где у второго кода многочисленных проанализированных тканей есть типичные особенности. Чрезвычайно амбициозный план,

поскольку на данный момент ни один эпигеном человеческой клетки не расшифрован полностью. То, что Майсснер и компания вообще могут взяться за эту грандиозную задачу, связано прежде всего с головокружительным техническим прогрессом: лабораторные роботы для секвенирования, которые расшифровывают генный текст вместе с включателями и выключателями, становятся все быстрее и дешевле.

Всего несколько лет назад европейские исследователи столкнулись с большими трудностями в аналогичном проекте. Они запустили первый этап изучения человеческого эпигенома и в 2006 году все-таки опубликовали модели метилирования трех хромосом человека. Но затем им пришлось сдаться из-за недостаточных технических возможностей.

Сегодня перспектива куда благоприятнее. «Если все сложится удачно, секвенирование всего эпигенома одного типа клеток будет занимать только две-три недели», — признается Майсснер.

При условии достаточного количества приборов и денег такими темпами удастся уложиться в намеченные сроки. А поскольку техника будет совершенствоваться и дальше, Майсснер надеется закончить анализ первых ста типов тканей даже досрочно. «Тогда у нас еще осталось бы время для нового этапа, когда, например, все это с помощью скрининговых методов можно будет распространить на следующие четыреста популяций культур клеток», — говорит он. Ведь на первом этапе необходимо исследовать только небольшой набор самых важных тканей. Наряду со здоровыми, дифференцированными клетками, которых у человека насчитывается 200 типов, это стволовые клетки и клетки, играющие главную роль в разных заболеваниях.

Расширение работ во второй фазе, вероятно, приблизило бы исследователей к их настоящей цели. Они хотят лучше понять процесс дифференцирования клеток и развития болезней. Для этого ученые будут сравнивать второй код клеток, находящихся в разных фазах и на разных направлениях развития. Кроме того, будет выясняться, какие эпигенетические переключатели типичны для больной ткани.

Есть надежда, что под конец молекулярные биологи узнают о большей части решающих моментов в жизни клетки.

Эпигенетика меняет онкологию

Было время — меньше десяти лет назад, — когда даже некоторые дипломированные биологи не знали понятия «эпигенетика». Мне тоже как-то пришлось задать наивный вопрос во время одного интервью в японском Институте раковых исследований, когда руководитель лаборатории с заметной гордостью рассказывал мне о последнем высочайшем достижении — некоем эпигенетическом средстве, которое уже успешно проходит вторую фазу клинических испытаний на различных видах опухолей человека.

«А что такое эпигенетическое средство?» — спросил я и порадовался вежливости японцев, которые никогда не покажут, насколько малосведущим считают своего собеседника. Ответ прозвучал так: будущее лекарство блокирует гистондеацетилазы. То была одна из моих первых встреч с модификацией гистонов. Эти ферменты изменяют белки, которые всегда октетом образуют нуклеосомы — те самые «барабаны», на которые более или менее плотно наматываются нити ДНК.

Тогда это объяснение мне мало что открыло. А последовавшая за ним лекция стала, без сомнения, ключевым моментом, окончательно пробудившим во мне интерес ко второму коду. Я записал: гистондеацетилазы (HDAC) — ферменты, которые удаляют ацетильные группы с хвостов гистонов, в результате чего внезапно усиливается взаимное притяжение

нуклеосомы и ДНК (гистоны упаковывают ДНК плотнее, чем прежде). Следствие: деактивируется контролируемый на этом участке ген. С помощью гистондеацетилаз, к которым относятся также продлевающие жизнь сиртуины, клетка участвует в принятии решения о том, какие участки ДНК она может считывать, а какие нет. И в зависимости от затронутого процессом гена это может даже привести к перерождению клетки.

До того момента я полагал: рак развивается потому, что одна из клеток обладает модифицированными генами, которые не способны функционировать или начинают выполнять неправильную функцию. Что, конечно, верно. Но это — не единственное возможное объяснение. Итак, я узнал, что рак вполне может иметь иную, эпигенетическую причину, когда сами гены не претерпевают изменений. Клетки становятся злокачественными, потому что биохимические переключатели постоянно включают «злые» или отключают «добрые» гены.

Для онкологии это открытие стало неожиданной удачей. Ибо, в отличие от генетических мутаций, изменения второго кода принципиально обратимы. К тому же они сравнительно легко поддаются фармакологическому лечению — нужно только найти правильные точки приложения и правильные лекарственные препараты.

Разумеется, эпигеномы клеток меняются с возрастом. По этой причине, например, однояйцевые близнецы со временем все меньше походят друг на друга. Это также одна из причин — наряду с накоплением генетических дефектов, — почему мы в старости больше предрасположены к таким заболеваниям, как рак. Каждая неконтролируемая эпигенетическая модификация повышает риск, что будет отключен хороший, защищающий от рака ген. Когда мы стареем, клетки, видимо, все чаще ошибочно отключают свои так называемые гены-супрессоры опухолей. Таким образом они лишают себя самого эффективного оружия против рака.

Ведь именно кодируемые этими генами белки распознают канцерогенные изменения, ежедневно появляющиеся во множестве здоровых клеток. Белки — супрессоры опухолей в этом случае исправляют изменения или, когда это невозможно, запускают апоптоз, программу самоуничтожения клетки. В этом случае клетка жертвует собой в интересах всего организма.

Но даже участвующие в этом «гены самоубийства» предварительно могут эпигенетически блокироваться, что оказывает такое же действие, как отключение генов — супрессоров опухолей. В обоих случаях клетки очень легко перерождаются, и если уж опухоль образовалась, то из-за неправильного второго кода она часто бывает особенно агрессивной и тяжело поддается лечению. Большинство обычных противораковых препаратов более или менее целенаправленно подталкивают раковые клетки к самоубийству. Но если система апоптоза или генной супрессии уже отключена эпигеномами, химиотерапевтические средства не смогут повредить раковым клеткам. Болезнь принимает неизлечимую форму.

Теперь я понимаю, почему японский онколог так радовался по поводу нового лекарства: блокируя гистондеацетилазы, это вещество частично настраивает программирование раковых клеток на доброкачественность. Оно активирует прежде отключенные гены и в конце концов дает понять равнодушным раковым клеткам, насколько они вредны. В ответ на это опухолевые клетки в идеальном случае самоуничтожаются, либо же до «самоубийства» их доведут традиционные противораковые медикаменты, которые снова начнут действовать.

Итак, новое средство обладает способностью непосредственно уничтожать некоторые злокачественные новообразования, а также помогает онкологам традиционными средствами подавить неизлечимые ранее опухоли. Но прежде всего это лекарство позволяет рассчитывать на необычайно широкий спектр действия. Поскольку оно поддерживает

целительные процессы на многих уровнях, вероятно, со временем им можно будет лечить многие виды рака.

Почти все эпигенетики, с которыми я разговаривал в прошедшие годы, подчеркивают, что раковые исследования — одна из основных движущих сил новой дисциплины. «Наряду с открытием импринтинга успеху нашей дисциплины способствовала эпигенетика опухолей», — так считает, например, Бернхард Хорстхемке из Эссена. Уже в 1989 году он вместе со своей сотрудницей Валери Греггер доказал, что некоторые формы так называемых ретинобластом — злокачественных опухолей в сетчатке глаза — развиваются в результате отключения одного гена из-за прикрепившихся к нему метильных групп.

Работающий в Монреале израильский эпигенетик Моше Шиф высказывается совершенно недвусмысленно: «Эпигенетика играет важнейшую роль в развитии рака. Большинство карцином — эпигенетические заболевания». Йорн Вальтер из Саарландского университета заключает: «В области лечения рака эпигенетика, несомненно, изменит многое».

Во всем мире ученые ищут новые противораковые препараты, изменяющие эпигеном злокачественных клеток. Тот самый вежливый японец — один из них. Хотя его блокатор гистондеацетилаз все еще не вышел на рынок — в отличие от двух других, аналогично действующих веществ, которые уже применяются врачами-онкологами. Вальпроевая кислота, известная как средство против эпилепсии, успешно применяется в борьбе с определенными, особо тяжелыми формами рака груди. Вориностат тоже разрешен в США для лечения так называемых кожных лимфом. За этим названием скрывается рак лимфатических узлов, который развивается в коже. По-видимому, это средство настолько эффективно, что онкологи испытывают его также и в Германии, а в сочетании с другими препаратами — даже в лечении иных разновидностей опухолей, например рака легких.

Неудивительно, что практически все фармацевтические компании мира, занимающиеся исследованиями и имеющие онкологические лаборатории, проявляют интерес к блокаторам гистондеацетилаз, точно так же как и к другой группе эпигенетических лекарственных средств — блокаторам ДНК-метилтрансфераз (DNMT). Это те самые ферменты, которые прикрепляют метильные группы непосредственно к ДНК и таким образом отключают гены. Иногда они отключают также гены — супрессоры опухолей, следовательно, их подавление может способствовать тому, что раковые клетки станут менее злокачественными и будут легче поддаваться терапии.

Надежду на прогресс в лечении рака, связанную с новой группой медикаментов, подкрепляют два препарата, уже разрешенные к применению в США: азацитидин (или 5-азацитидин) и азадеоксицитидин (или 5-азадеоксицитидин). Как и вальпроевую кислоту, врачи довольно успешно применяли их против разных особо тяжелых форм рака груди.

Хотя подавление злокачественных опухолей эпигенетическими средствами только делает первые шаги, большинство специалистов возлагают на него большие надежды. А именно — на лежащий в основе этих препаратов новый и чрезвычайно широкий механизм действия. Итак, многочисленные примеры демонстрируют, что эпигенетика меняет терапию раковых заболеваний. Пройдет еще некоторое время, прежде чем станет окончательно ясно, как и где онкологи смогут наиболее эффективно модифицировать эпигеномы раковых клеток.

И может быть, действительно сбудется оптимистический прогноз Моше Шифа: «Эпигенетический путь — именно он определит будущее онкологии».

Ранняя диагностика и индивидуальное лечение

Генетики уже давно заняты сравнением геномов здоровых и злокачественных клеток. Они обнаружили ряд генов, патологическое изменение которых резко повышает риск заболеть раком. Сегодня с помощью генетического анализа можно распознать, унаследовал ли человек соответствующий вариант гена от своих родителей и должен ли он достаточно рано начинать профилактические мероприятия. Но от наследственной предрасположенности зависит лишь малая часть раковых заболеваний. Большая часть опухолей возникает в результате злокачественных изменений, происходящих в клетках в течение жизни. И это не только генетические изменения. Представляется, что по большей части они, как уже упоминалось, эпигенетические.

«Эпигеном типичной раковой клетки выглядит иначе, чем эпигеном здоровой клетки», — говорит Алекс Майсснер. В рамках нового проекта по расшифровке эпигенома он хотел бы попытаться систематизировать эти различия. И не только чтобы доказать, что эпигенетические лекарственные средства имеют ряд потенциальных точек приложения в борьбе против рака. Он стремится найти дополнительные, пока абсолютно неизвестные цели воздействия для более качественного, щадящего и эффективного лечения рака в будущем.

Майсснер надеется, что второй код опухолевых клеток — когда он действительно будет расшифрован до последней детали — многое расскажет об их сущности и структуре. «Когда мы определим участки метилирования для конкретной разновидности рака, то наверняка обнаружим под ними несколько хороших биомаркеров для ранней диагностики и сможем лучше разделить опухоли на подгруппы», — надеется ученый.

Возможно, благодаря изучению второго кода в недалеком будущем некоторые виды рака лаборанты смогут диагностировать на самой ранней стадии с помощью сравнительно простого анализа крови. А поскольку при этом — во всяком случае, теоретически — будут выявляться многие другие эпигенетические данные о том, насколько агрессивна опухоль, на какие медикаменты она реагирует и по отношению к каким резистентна, то в идеале ее можно будет уничтожить очень прицельно и с минимальными побочными эффектами. Или с чистой совестью оставить в покое, ибо, только получив надежный метод оценки того, как зародившаяся опухоль будет развиваться, агрессивна ли она или сравнительно безобидна, мы значительно выиграем по сравнению с сегодняшней ситуацией.

Таким образом, эпигенетика перевернет не только онкологию. В будущем она повысит результативность лечения, помогая индивидуализировать терапию в зависимости от особенностей пациента и его раковой опухоли. Она обеспечит раннюю диагностику совершенно новыми инструментами, которые смогут сделать распознавание опухолей более специфическим. Ввиду стремительного развития эпигенетики в последние годы такой сценарий представляется вполне реалистичным.

Однако эйфория была бы преждевременной: пока что не существует препаратов, которые целенаправленно боролись бы с отдельными типами рака. Более того, для многих карцином врачи не знают вообще никаких действенных средств. В таких случаях ранний диагноз часто не помогает, а лишь продлевает страдания пациентов, считает Кристиан Ваймайр, специалист по ранней диагностике рака и автор нескольких книг на эту тему. Ранняя диагностика объявляет некоторых людей онкологическими больными в тот момент, когда они еще чувствуют себя совершенно здоровыми. И при отсутствии обнадеживающего варианта лечения сокращается время беззаботной, здоровой жизни.

Эпигенетики могли бы помочь разрешить эту проблему, ибо они вносят принципиально новый вклад в понимание рака и укрепляют одновременно все три столпа онкологии: диагностику, терапию и индивидуализацию лечения.

Например, в Институте информатики Общества Макса Планка (Саарбрюккен) молодой исследователь Кристоф Бок разрабатывает новые алгоритмы для анализа моделей метилирования клеток. Помимо прочего они выдают также информацию о том, поддается ли раковая клетка лечению определенным веществом или нет. Если верить специалисту по биоинформатике, объем данных столь огромен, «что тут математика вносит серьезный вклад в медицину».

Насколько удачным может быть такой вклад, показывает конкретный пример одного проекта 2006 года: тогда Бок разработал по заказу боннского иммунолога Андреаса Ваа специальный тест для пациентов со злокачественной глиобластомой — часто встречающейся агрессивной опухолью головного мозга. Этот метод позволяет еще до начала лечения определить, насколько велики шансы на успех. Ведь стандартная химиотерапия помогает только приблизительно в четверти случаев. В оставшихся трех четвертях тяжелое лечение не приносит результата.

Кристоф Бок ввел в свои компьютеры данные о моделях метилирования глиобластомных клеток. При этом он действительно выявил критерии, позволяющие делать прогноз о том, какая клетка отреагирует на терапию, а какая нет. Оказалось, у тех пациентов, чьи опухоли поддаются химиотерапии, в результате метилирования ДНК отключен определенный ген, видимо помогающий резистентным раковым клеткам устранить ущерб, который нанесла терапия. Таким образом, уже сегодня сравнительно простой, но очень надежный диагностический тест эпигенома одной злокачественной клетки способствует индивидуализации противоракового лечения.

В настоящее время Бок работает над совершенствованием ранней диагностики рака. В рамках общеевропейского проекта «КансерДип» он совместно с несколькими коллегами из разных стран Европы ищет предательские модификации второго кода в клетках, пораженных лейкемией и раком кишечника. Цель — создание теста, который на основании типичных моделей метильных групп на ДНК в клеточных фрагментах распознает, какой именно лабораторный препарат — кровь или ткань — содержит следы пока не обнаруженной опухоли.

Подобные тесты должны обладать высокой степенью надежности еще и потому, что метильные группы, как подчеркивает Алекс Майсснер, «ужасно крепко привязаны к ДНК». Поэтому они создают «эпигенетический отпечаток», который даже спустя долгое время практически не изменяется под влиянием внешних факторов.

Намного дальше в этой области продвинулась берлинская фирма «Эпигеномика». Она была основана в 1998 году Александром Олеком, докторантом саарбрюккенского генетика Йорна Вальтера, и с самого начала занималась созданием эпигенетических тестов для ранней диагностики рака. По данным предприятия, которое в 2002 году получило премию для молодых предпринимателей и предприятий Германии «Дойчер грюндерпрайс» в номинации «Провидец», а с 2004 года котируется на бирже, первый эпигенетический тест ранней диагностики рака выйдет на рынок в 2009 году ^[13]. Он называется «Септин-9» и диагностирует раннюю стадию рака толстой и прямой кишки на основании модели метилирования гена септин-9 в клетках крови — считается, что с высокой точностью.

Одновременно «Эпигеномика» разрабатывает тест для ранней диагностики рака легких и метод ранней оценки агрессивности опухолей простаты. Время покажет, насколько успешными будут эти начинания. Но если они на практике подтвердят тот потенциал, которым теоретически обладают «эпигенетические отпечатки» раковых клеток, вероятно, поучаствовать в разработках фирмы захотят и крупные фармацевтические компании.

На них вся надежда

Универсальные, всемогущие, вселяющие надежду — такие определения всплывают постоянно, когда речь заходит о стволовых клетках. Средства массовой информации и ученые не устают снова и снова, словно молитвенное правило, повторять длинный список болезней, которые ученые собираются когда-нибудь вылечить с помощью невидимых, микроскопических клеток: диабет, болезнь Паркинсона, сердечная недостаточность, боковой амиотрофический склероз (БАС), бесплодие, параплегия и так далее.

Одновременно с этим спектаклем и почти с такой же шумихой проходит дискуссия о том, этично ли использовать так называемые эмбриональные стволовые клетки для исследовательских целей, жертвуя при этом потенциальной жизнью. И почти не замеченными остаются гигантские, но не столь сенсационные успехи в изучении стволовых клеток. Биологи узнают все больше нового и неожиданного о том, как могут изменяться и развиваться эти клетки. При этом ученым становится ясно, что каждый организм обладает куда большим естественным потенциалом регенерации, излечения и преобразования, чем предполагалось ранее.

Специалист по стволовым клеткам Герд Кемперманн из Дрезденского технического университета именно к этому привлекает наше внимание в своей интереснейшей книге «Человеку нужны новые клетки». Стволовые клетки, пишет он, стали настоящим символом современного развития биомедицины. Ученые поражаются тому, насколько изменчивы уже взрослые живые существа, в какой степени они еще поддаются формированию: «В биологии мы привыкли исходить из данности, из того, „что есть“, и, выясняя связи, двигаться по этой цепочке к первопричине», — добавляет он. А биология стволовых клеток перевернула перспективу. Сегодня, рассматривая клетки, ученый и его коллеги обдумывают, что они могут из них сделать. Стволовые клетки — «проявление возможности». Они «определяются через то возможное, что в них заключено».

Стволовыми эти клетки называются потому, что от них, как ветки от стволов, происходят другие клетки, очень просто объясняет Кемперманн. С точки зрения эпигенетиков, это означает, что на геноме стволовых клеток, которые определяют свое развитие, а следовательно, и сущность, например, в качестве составных частей нервной ткани или слизистой оболочки кишечника, некоторые переключатели установлены не окончательно. Клетки еще ждут сигналов, которые дадут им команду надежно и в большинстве случаев необратимо включить или выключить конкретные гены. Как только это произойдет, клетка станет немного более зрелой, менее гибкой и приблизится к окончательной дифференциации.

Стволовые клетки с наибольшим потенциалом — действительно эмбриональные, так как они находятся в самом начале своего развития, то есть на самой высокой точке эпигенетического ландшафта, каким изобразил его Уоддингтон. Так называемые взрослые стволовые клетки, или клетки-предшественники, напротив, находятся в разных органах организма, например в коже, в кроветворном костном или в головном мозге. Из них в большинстве случаев могут развиваться уже только те типы клеток, которые нужны организму для регенерации конкретного органа.

Многие судьбоносные биохимические решения на долгом пути от первой эмбриональной стадии — бластоцисты — до одной из приблизительно 200 возможных полностью дифференцированных соматических клеток прослеживаются до того, как произойдут модификации гистонового кода, метилирование ДНК или РНК-интерференции. Часто эпигенетические переключатели даже дополняют друг друга и обеспечивают двойную гарантию, что конкретный ген никогда не будет активирован, а клетка уже не сможет изменить своему назначению.

Неудивительно, что эпигенетики заинтересованы в развитии исследований стволовых клеток, но надеются извлечь из этой дисциплины пользу для себя. «Мы стремимся лучше понимать клетки, — говорит Александр Майсснер, работающий в обеих областях. — Речь идет о том, чтобы придумать, как лучше распознавать потенциал развития клеток». Он надеется, что уже через несколько лет на основании характерных мест эпигенома клетки можно будет определить, «способна ли она еще свернуть влево или вправо либо уже приняла окончательное решение».

Когда это произойдет, молекулярные биологи наверняка гораздо точнее, чем сегодня, будут знать, какие переключатели они еще могут задействовать, чтобы изменить тип клетки или подтолкнуть ее развитие в определенном направлении. Лишь тогда мечты исследователей стволовых клеток можно будет считать осуществимыми.

Основополагающая идея лечения стволовыми клетками — независимо от области применения — всегда одна: подобно источнику вечной молодости, они должны в любом месте обеспечить замену погибших больных клеток здоровыми. Например, для диабетиков ученые собираются вырастить из стволовых новые клетки, регулирующие уровень сахара в крови и высвобождающие инсулин. Их потом будут пересаживать в большую поджелудочную железу. Для людей с болезнью Паркинсона они собираются вырастить достаточное количество нервных клеток, синтезирующих нейромедиатор дофамин, дабы заменить ими отмирающие клетки того же типа. А чтобы восстановилась ослабленная сердечная мышца человека, перенесшего инфаркт, они хотят укрепить ее молодыми клетками.

В качестве концепции это звучит убедительно, но на практике все оказалось гораздо сложнее, чем полагали многие, когда исследование стволовых клеток только начиналось. Чтобы иммунная система не отторгала замещающую ткань, клетки, из которых ее вырастили, должны быть генетически идентичны реципиенту. До недавнего времени это удавалось только в экспериментах на животных с эмбриональными стволовыми клетками, взятыми у клонов в возрасте нескольких дней. Но этот метод весьма сомнителен с этической точки зрения, поскольку теоретически такие клоны считаются жизнеспособными. К тому же из-за многочисленных технических трудностей метод применим только в эксперименте.

В 2007 году сразу две группы генетиков привлекли к себе внимание, так как им удалось искусственно перевести эпигеном соматических клеток человека в самую раннюю стадию стволовых клеток. Это событие стало настоящей научной сенсацией, так как продемонстрировало, что у терапевтического клонирования есть альтернатива. Исследователи перепрограммировали клетки, внедрив в них методом трансдукции четыре определенных гена. Известно, что эти гены активны также в яйцеклетке, которая сразу после оплодотворения эпигенетически перенастраивается на «начало жизни».

Полученные таким способом клетки называются индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (iPS-клетки). Плюрипотентность означает теоретическую способность стволовых клеток развиваться в любую соматическую клетку. А индуцированные они потому, что эмбрионоподобное состояние вызвано искусственным путем. Идентичность их эпигенома с эпигеномом настоящей эмбриональной стволовой клетки и их одинаковый потенциал были доказаны Мариусом Вернигом, Алексом Майсснером и другими сотрудниками бостонской группы исследователей под руководством Рудольфа Йениша. Они сравнили метилирование ДНК, гистоновый код и модели активации генов iPS-клеток мыши с эпигенетическими переключателями в настоящих эмбриональных стволовых клетках — и не нашли никаких различий. Кроме того, эти клетки без всяких проблем включались в настоящие эмбрионы мыши и развивались затем в любой возможный тип ткани.

Не клонирование, а «перепрограммирование клеток — единственный реальный на сегодняшний день вариант», как сказал мне Рудольф Йениш в 2008 году, когда мы встретились на Международном конгрессе генетиков в Берлине. Там же он представлял новые захватывающие эксперименты своей лаборатории, в рамках которых плюрипотентные клетки мыши использовались уже для лечения больных животных. Его вывод: «Теперь мы знаем, что лечение стволовыми клетками принципиально возможно».

Во время эксперимента, который проводила группа под руководством Мариуса Вернига, ученые добились, чтобы iPS-клетки начали дифференцироваться как клетки головного мозга. Затем исследователи пересадили эти клетки в мозг мышат. Там ткани действительно превратились в клетки различных типов и функционально встроились в орган. Некоторые образцы исследователи оставили в пробирке и вырастили до тех вырабатывающих дофамин клеток, которые в большом количестве отмирают у страдающих болезнью Паркинсона. Полученные клетки они пересадили в мозг пяти крысам с этой болезнью. Состояние четырех животных заметно улучшилось в течение нескольких недель.

В другом случае исследователи из группы под руководством Якоба Ханна проводили эксперимент на мышах с серповидно-клеточной анемией. Это заболевание состоит в том, что один дефектный ген вызывает повреждение красных кровяных телец. Сначала ученые взяли несколько клеток из мышинных хвостов и перепрограммировали их в iPS-клетки. В них они заменили дефектный ген на нормальный и дифференцировали эти клетки в клетки — предшественники крови. Получившийся материал снова пересадили животным в костный мозг, который до этого был максимально разрушен облучением, чтобы клетки там размножились и синтезировали здоровые кровяные тельца. Это не привело к молниеносному выздоровлению мышей, поскольку у них по-прежнему оставалось несколько стволовых клеток крови с дефектным геном, но их состояние заметно улучшилось. «Теоретически мы могли бы лечить этим методом все возможные виды заболеваний костного мозга», — считает Рудольф Йениш.

Весной 2009 года наметилась возможность опробовать этот метод на людях. Одновременно несколько исследовательских групп в течение нескольких недель представили различные методы, позволяющие решить самую большую на тот момент проблему iPS-клеток. Ибо те четыре гена, которые специалистам по стволовым клеткам приходится внедрять для перепрограммирования клетки, часто вызывают рак. Поэтому во всем мире исследователи лихорадочно искали новые способы возвращать клетки в плюрипотентное состояние без этих четырех генов.

Сначала исследователи стволовых клеток Чонпон Ким и Ханс Шёлер из Института молекулярной биомедицины Общества Макса Планка (Мюнстер) объявили в своей публикации, что могут вернуть взрослые стволовые клетки в эмбриональную фазу с помощью всего одного гена. Затем последовала публикация Франка Зольднера и Рудольфа Йениша, сообщающая о методе, который позволяет получать iPS-клетки почти без всяких посторонних генов. Бостонские исследователи по-прежнему использовали вирус, но после перепрограммирования почти полностью удалили его гены. Примерно в это же время аналогичным путем пошли Кнут Волтген и его коллеги из Торонто — и получили сопоставимые результаты.

Некоторое время спустя еще один метод опубликовал Цзюньин Юй из группы Джеймса Томсона — того американского ученого, который когда-то самым первым вырастил эмбриональные стволовые клетки человека. Ученые вводили в клетку гены вируса в такой жизненной форме, которая не встраивается в человеческую ДНК и поэтому иногда сама исчезает при последующих клеточных делениях. Нужно только потом изолировать эти клетки.

Еще за полгода до того, как были обнародованы эти потрясающие достижения, Рудольф Йениш считал: «Проблема перепрограммирования в принципе решена». Предполагалось, что в ближайшее время процесс будет освоен настолько хорошо, что соответствующие клетки тела можно будет превращать в стволовые и без помощи генной инженерии, а лишь посредством введения извне комплекса различных веществ, которые вызовут необходимые эпигенетические переключения. Затем нужно будет только определить, каким образом, в каком направлении и до какой степени оптимально дифференцировать стволовые клетки перед пересадкой в тело пациента, чтобы шансы на выздоровление были максимальными, а риск развития рака — минимальным.

Над этим, конечно, трудятся эпигенетики: они выясняют, какие переключатели использует клетка в процессе своего развития. Таким образом исследователи помогут специалистам по стволовым клеткам, и те найдут правильные точки приложения для целенаправленных манипуляций с клетками, поскольку на сегодняшний день не так уж просто дифференцировать стволовую клетку в желаемую форму, например в частичку нервной ткани или мышцы миокарда.

Вполне вероятно, что лечение стволовыми клетками благодаря эпигенетике когда-то станет вовсе не нужным. Если ученые освоят переключение эпигенетической программы одной дифференцированной клетки непосредственно на программу другой, они смогут превращать, например, клетку кожи в частичку нервной ткани, а клетку яичек — в синтезирующую инсулин клетку поджелудочной железы и так далее.

С клетками мышцы это уже в определенной степени удалось. Пока это получится с человеком и со всеми типами его тканей, пройдет немало времени. Но тем самым будет окончательно проложен путь в обход стволовых клеток.

Модификация второго кода — медицина будущего?

Ведущий научный журнал США «Сайенс» ежегодно в конце декабря называет «Открытия года». Это список десяти важнейших научных достижений, которые, по мнению очень квалифицированной редакции, определили прошедший год и дают самые многообещающие импульсы для будущего развития.

В 2007 году на втором месте оказалось создание человеческих iPS-клеток. В 2008 году на вершину списка выдвинулась вся область, занимающаяся перепрограммированием клеток. Редакция так обосновала свой выбор: поскольку биологи открыли, как можно перевести назад биологические часы клетки, они сильно продвинулись в понимании болезней, а также способов, какими клетки определяют свою биологическую судьбу. И действительно, целенаправленная модификация второго кода может в будущем радикально изменить медицину.

При этом наблюдаются два параллельных направления развития. С одной стороны, ученые исследуют, каким образом эпигеномы клеток можно расшифровывать, интерпретировать и модифицировать с помощью фармакологического воздействия. Это может способствовать развитию диагностики и лечению многих болезней. С другой стороны, они всё лучше понимают, каким образом, в какие периоды и с какими долговременными последствиями окружающая среда вступает во взаимодействие с геномом. Это создает совершенно новые отправные точки для эффективных профилактических программ, а каждому человеку дает шанс самостоятельно определять свою биологическую судьбу или судьбу своих детей.

Итак, развитие эпигенетики позволит в будущем лучше диагностировать и лечить многие опасные заболевания, так что они перестанут вызывать ужас. Возможно, благодаря изучению

второго кода уже через несколько десятилетий гораздо большее число людей будет доживать до преклонного возраста, сохраняя при этом хорошую психическую и физическую форму.

Сколь много выигрывает биомедицина от нового знания, я уже писал: фармацевтические блокаторы эпигенетических ферментов, которые модифицируют ДНК или гистоны, используются в борьбе против рака или проходят серию клинических испытаний. Диагностика рака с помощью эпигенетических тестов становится все более надежной. Исследование и расшифровка эпигеномов позволили значительно усовершенствовать процесс получения стволовых клеток и применение их для лечения.

Кроме того, медики возлагают большие надежды на новые препараты для лечения всех видов энцефалопатии, для поддержки или коррекции аутогенной иммунной системы. Исследователи мозга уже работают над несколькими идеями по эпигенетической терапии депрессий, пограничных расстройств личности или посттравматических стрессовых синдромов. А целенаправленное перепрограммирование второго кода иммунных клеток могло бы закрепить память о сопротивлении болезни и тем самым создать совершенно новые принципы лечения аутоиммунных заболеваний. Речь идет о таких недугах, как астма, нейродермит, болезнь Крона или ревматоидный артрит.

Открытие РНК-интерференции также может послужить импульсом к созданию медикаментов нового типа, которые будут использовать этот механизм, чтобы прицельно отключать вызывающие болезнь гены. Правда, для этого нужно сначала научиться направлять подходящие фрагменты РНК в нужные клетки, что остается пока очень трудным и практически неосуществимым предприятием. Но уже ясно: каждый тип человеческих клеток обладает своим собственным набором микро-РНК, с помощью которых осуществляется влияние на генную регуляцию. Если в этом процессе что-то разлаживается, могут возникнуть болезни, которые теоретически поддаются лечению с помощью коррекции РНК-интерференции.

В экспериментальной модели этот механизм уже работает. Томас Тум из Вюрцбургского университета и его международная исследовательская группа в 2008 году представили результаты экспериментов на мышах, страдающих сердечной недостаточностью — между прочим, самой частой причиной смерти у людей. Ученые обнаружили, что в клетках соединительной ткани сердца больных животных содержится ненормально большое количество микро-РНК с номером 21. Она способствует чрезмерному росту соединительной ткани в сердце, что ослабляет сердечную мышцу. Томас Тум и его коллеги давали мышам антагомир-21, белок, целенаправленно блокирующий активность микро-РНК-21, — и таким образом действительно смягчили течение болезни.

Исследователям удалось даже доказать, что у людей с сердечной недостаточностью в подобных клетках наблюдается та же ошибка эпигенетической регуляции, что у мышей. Поэтому они оптимистически заключают, что находятся на прямом пути к разработке нового типа терапии. «Современные методы лечения могут лишь приостановить развитие сердечной недостаточности, но не вылечить. Наши результаты впервые указывают возможный путь лечения этого заболевания с помощью воздействия на микро-РНК», — поясняет Штефан Энгельгардт, один из основных авторов публикации.

Андреас Плагеманн, специалист по акушерству из Берлина, подчеркивает, что эпигенетика может начать вторую революцию в здравоохранении. «Может быть, даже наиболее значительный практический потенциал новой науки заключается в развитии будущей

профилактической медицины», — говорит он. Уже выявлено, насколько важные физиологические структуры настраиваются еще в утробе матери и в первые годы жизни. Если именно здесь подключить разумные профилактические меры, в долгосрочной перспективе можно изменить к лучшему состояние здоровья целого народа.

Это касается, конечно, профилактики ожирения и метаболического синдрома. Но также психологических и социальных условий жизни, в которых растут наши дети. По отношению к ним мы должны проявлять как можно больше любви и терпения, посвящать им как можно больше времени и дать им как можно больше стимулов к развитию, чтобы они сами стали сильными личностями.

Однако эпигенетически ориентированная профилактика не должна концентрироваться только на беременных, молодых родителях и детях. Большинство из нас по-прежнему игнорируют все ценные советы по улучшению образа жизни. Этим общим рекомендациям результаты изучения второго кода придают такую весомость, что продолжать их игнорировать уже невозможно: мы должны раз и навсегда преодолеть свою инертность и начать наконец больше двигаться, придерживаться здорового питания и проявлять больше любви по отношению к своим детям. Врачам стоит чаще давать подобные рекомендации вместо лекарств, пациентам — неуклонно им следовать, а всем людям, сознательно относящимся к своему здоровью, и всем родителям необходимо по-настоящему осознать их.

У нас действительно есть шанс обрести власть над своим геномом. И новую свободу.

Послесловие. Как мы можем управлять своим геномом

Если бы я стремился заработать много денег, я бы знал, что делать. Быстро создал бы фирму, зарегистрировал бы торговую марку и тут же объявил бы, что именно здесь можно купить настоящие «эпигенетические продукты», узнать имена подлинных «эпигенетических психотерапевтов» и названия курсов, где можно получить самые лучшие консультации по «эпигенетическому воспитанию детей».

Но это было бы чистой воды шарлатанство. Ибо молодая наука пока еще не дошла до того уровня, чтобы ее достижения можно было приспособить к рыночному формату. Сегодня эпигенетические исследования на 99 % происходят в тесной башне из слоновой кости, где обитает лишь фундаментальная наука. Она только-только начинает революционизировать биомедицину. Уже существуют работы, доказывающие, что мы сами, во всяком случае теоретически, можем управлять своим геномом, а по всей вероятности, активно влияем на него каждый день и совершенно бессознательно. Но ученые пока далеки от объяснения, каким образом и с помощью каких сигналов мы можем эффективно и позитивно перепрограммировать эпигеномы наших клеток.

Основную идею эпигенетики я уже не раз упоминал на страницах этой книги. Новая наука не призывает применять лечение А или принимать пищевую добавку Б и не говорит: «Не мучайся, беги к знаменитому целителю и психотерапевту В и потрать кучу денег, чтобы он вернул тебе здоровье и подарил долгую жизнь». Послание очень простое: «Как можно регулярней делай что-нибудь для своего здоровья и отдыха. Следи за тем, что ты ешь. Не отказывай своему телу в движении, которого оно требует, а лучше давай ему несколько больше нагрузки. Относись к своим детям со вниманием, без агрессии, заботливо и не забывай при этом оставлять достаточно времени и для самого себя».

Все это звучит так просто. Это уже не ново и не особенно модно. Все знают эти рекомендации, и каждый понимает, что они правильны. Тем не менее их так трудно выполнять, потому что никто — ни врач, ни психотерапевт, ни гуру — не может снять с нас ответственность за самих себя. В значительной степени мы сами решаем, в какой среде жить.

Я не имею в виду, насколько мы обеспечены или в каком квартале мы растем. Речь идет о таких тривиальных вещах, как: пользуемся ли мы лифтом или лестницей, ездим ли на велосипеде или на машине; проводим ли свободное время перед телевизором за полдником и сладкими пирогами или же часто гуляем и готовим здоровую пищу из высококачественных продуктов; уделяем ли мы достаточно времени сну и отдыху, а также еще не родившимся или новорожденным детям или работаем сутки напролет.

Эпигенетики — не фанатики здорового образа жизни. Их открытия не должны привести к тому, чтобы наша жизнь превратилась в сплошную аскезу. При случае картофель фри, алкоголь в умеренных количествах, ленивые вечера в кресле перед телевизором — все это позволительно, если не превращается в привычку, которая влияет на обмен веществ и меняет эпигенетические программы. Здоровая, более или менее уравновешенная жизнь должна быть нормой, а нездоровая — исключением. Не наоборот.

Что действительно нового дает эпигенетика — она объясняет нам, где и как здоровый образ жизни меняет наш организм и психику. А также открывает нам глаза на то, насколько прочно и глубоко запечатлеваются негативные последствия нездорового образа жизни в клетках мозга и обмена веществ.

Важно знать, что в жизни существуют критические периоды развития, когда эпигеномы особенно чутко реагируют на внешние раздражители. Времена, проведенные в утробе матери и сразу после рождения, — именно такие периоды. Поэтому у беременных женщин должно быть достаточно времени для сна и снятия вредного для здоровья длительного стресса. Они не должны пить ни капли алкоголя, проявлять умеренность даже в отношении кофе и чая, есть побольше свежих фруктов и овощей, вообще питаться очень разнообразно, а также заблаговременно пройти диагностику на диабет беременных. Будущие отцы должны оказывать им всестороннюю поддержку и насколько возможно освобождать от работы. Родителям необходимо следить за тем, чтобы их дети не набирали избыточный вес уже в юные годы.

Разумеется, даже при соблюдении всех этих условий долгая здоровая жизнь и привлекательная личность не гарантированы. Но возрастает вероятность достижения и того, и другого.

Однако в облегченном формате, без особых физических и психических усилий положительно влиять на второй код практически невозможно. У долгожителей острова Окинава индекс массы тела всю жизнь держится ниже показателя стройности 22. Кто хочет достичь этого, должен постоянно много двигаться и есть преимущественно низкокалорийную пищу.

Даже пациентам, которые сами хотят сделать что-то для своего выздоровления, ничего не дается даром: врачи, разработавшие программу физической активности для онкологических больных, рекомендуют, например, как минимум переход через Альпы. Тем, кто находится в предстadium диабета, но хотел бы избежать этой болезни, изменив образ жизни, необходимо сбросить как минимум пять процентов веса, ежедневно гулять не менее 30 минут и перейти на здоровую пищу, содержащую меньше насыщенных жирных кислот и больше ненасыщенных, а также много клетчатки. Диабетикам придется, как считают врачи, интенсивно — до пота — заниматься спортом каждую неделю не менее четырех с половиной часов. Только в этом случае есть шанс предотвратить опасные последствия.

Само собой разумеется, эти мероприятия здоровым людям полезны не менее, чем больным. С их помощью им удастся, скорее всего, значительно отсрочить наступление типичных старческих недугов.

Следовательно, нам самим и нашим родителям в значительной мере предоставлено решать, куда направить свой геном — а возможно, даже геном своих потомков. Тем не менее политика и система здравоохранения могут помочь некоторыми мерами. Они могли бы заметно улучшить консультирование будущих родителей и больше их разгружать, ввести обязательную и доступную маркировку продуктов, по которой можно было бы судить об истинной полезности продуктов. Они могли бы гораздо активнее, чем сегодня, поддерживать школьный спорт и спортивные объединения с большими юношескими отделениями, способствовать тому, чтобы появилось больше воспитателей и учителей, которые имели бы лучшее психологическое образование, и соответственно поддерживать их. А еще с помощью финансовых вливаний можно было бы обеспечить гораздо более здоровое питание в детских садах и школьных столовых.

Конечно, мы можем и в преклонном возрасте позитивно перепрограммировать свои эпигеномы. Но чем раньше оздоравливающие факторы начинают действовать на наши эпигеномы, тем значительнее будет долговременный результат. Ибо на всю жизнь часто остаются именно те переключатели второго кода, которые наши клетки устанавливают прежде остальных.

Благодарности

Уважаемые читатели, надеюсь, что вы и не заметили, как сложна эпигенетика. И если фокус действительно удался, это не мое достижение, а скорее заслуга всех тех исследователей, которые наглядно и с большим терпением познакомили меня с новой, в высшей степени сложной дисциплиной. За это я благодарю Иоахима Бауэра, Йорна Вальтера, Рэнди Джертла, Альберта Йельча, Рудольфа Йениша, Александра Майсснера, Ренато Паро, Андреаса Плагеманна, Гюнтера Ройтера, Дирка Хельхаммера, Бернхарда Хорстхемке, Моше Шифа и Энн Эренхофер-Мюррей.

Они по несколько часов принимали меня в своих лабораториях. В кулуарах конгрессов они уделяли мне удивительно много своего времени, обычно строго расписанного. Они не отказывались от многочасовых телефонных разговоров, откладывая в сторону срочную работу. И наконец, они даже читали те отрывки рукописи, которые посвящены их работе — часто целые главы и разделы, — и делали интересные предложения. Само собой разумеется, ответственность за все ошибки лежит на мне.

За любезно предоставленные права на публикацию иллюстраций я благодарю Кристофа Бока, Энрико Козна, Бернхарда Хорстхемке, Рэнди Джертла, Питера Лансдорпа, Дэвида Суитта, Андреаса Тайхманна и Онкологическую информационную службу.

Я благодарю своего редактора Кристофа Бломе и Уве Науманна — сотрудников издательства «Ровольт». Они не только способствовали рождению проекта во время приятного вечера в гамбургском ресторане, но и позднее ободряли меня и вносили конструктивные идеи.

Кристофу Бломе я приношу помимо этого особую благодарность за старания при работе над рукописью. Эти усилия окупались. Я также признателен Сюзанне Фишлинг и Кристиану Ваймайру, которые прочитали весь текст и сделали в высшей степени полезные замечания.