



Олег Сеньков

# Гены, которые мы меняем: вредные привычки и эпигенетика

Если определить гены как некие статичные элементы, на которых, как на жестком диске компьютера, записана вся информация о строении человека, то это будет не совсем правильно. Как показывают исследования постгеномной эры, гены — сложные полиморфные молекулярные наномашинны, чутко реагирующие на любые изменения окружающей среды и образа жизни их обладателя — человека

**Н**аши гены — отнюдь не мертвые биты информации, записанные на ДНК, а очень живые и пластичные составляющие нашего организма. В первой части этого обзора (см.: *ВМН*, 2008, № 11) было рассмотрено, как диета, питание, активный образ жизни, а также разнообразные техники медитации могут влиять на гены, на «правильную» экспрессию белков, а значит, и на здоровье. Из этой статьи вы узнаете, как самые вредные привычки человечества — табакокурение и алкоголь — могут жестко вмешиваться в геном и менять нас с вами далеко не в лучшую сторону.

### Курение и гены

Цена табака. Табакокурение — один из самых мощных негативных факторов, влияющих не только на весь организм в целом, но и на наши гены и потомство, а значит, и на весь генофонд цивилизации, ее настоящее и будущее. Сегодня так или иначе курит практически каждый житель планеты: 1/4 уже почти семимиллиардного населения курит активно, 3/4 — пассивно, включая детей, даже еще не рожденных. Существует такая гипотеза: если бы наши далекие предки, покинувшие колыбель человечества Африку, не открыли бы Австралию, где произрастал дикий табак, и не познали бы расслабляющего эффекта от его жевания примерно 40–50 тыс. лет тому назад, затем индейцы Южной и Северной Америки не додумались вдыхать дым табака через деревянные курительные трубки 10–15 тыс. лет назад,

если бы эта привычка не была бы подхвачена конквистадорами Колумба и не перевезена в Европу на рубеже XV–XVI вв., распространившись, как эпидемия, по всему миру в последующие столетия, то сегодня средняя продолжительность жизни человека составляла бы на 20–30 лет больше, а половины хронических и врожденных болезней, в том числе многих видов рака, не существовало бы вовсе, или с ними было бы гораздо легче бороться. Такова цена табака, которую платит все человечество, каждый из нас. Мы портим не только наши с вами гены, наш самый важный код, но и гены наших потомков. Сегодня наши дети расплачиваются астмами, аллергиями, диабетом, депрессиями, ожирением, задержками умственного и физического развития за глупость и безответственность своих отцов, дедов и прадедов. Завтра наши правнуки будут

обвинять нас в бездействии и вырождении нации.

В России, так же как и в США, от заболеваний, связанных с курением, ежегодно умирает до полумиллиона человек, а во всем мире — 5,4 млн, т.е. каждый двенадцатый житель Земли умирает от табака. Согласно оценкам экспертов Гарвардского университета (*илл. на стр.*), в списке причин смертей в Америке, которые можно было бы предотвратить в 2005 г., табакокурение заняло первое место. Скорее всего, сходные показатели можно наблюдать и в других странах мира. Это превышает объемы всех человеческих потерь от алкоголя, наркотиков, убийств, СПИДа и дорожно-транспортных происшествий вместе взятых. По данным ВОЗ, число смертей, связанных с курением, к 2030 г. может увеличиться до 10 млн в год. Всего в XX в. табак убил около 100 млн человек на планете. Это

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Табакокурение и злоупотребление алкоголем — одни из самых мощных негативных факторов образа жизни, которые необратимо меняют молекулярно-генетическую карту человека, выключая или переактивируя целые кластеры различных генов, что приводит к дисбалансу жизненно важных функций организма, накоплению генных мутаций и развитию рака. Эти изменения могут передаваться по наследству и накапливаться в поколениях через эпигенетические механизмы, приводя к ослаблению потомства, увеличению предрасположенности к болезням, даже вырождению целых генераций.

■ Табак и алкоголь возглавляют список самых опасных канцерогенов, составленный Международным агентством исследования рака (IARC) в составе ВОЗ. Табачный дым содержит до 5 тыс. различных химических соединений, из них 142 — известные токсины, канцерогены и тератогены. Выкуривание даже одной сигареты в день, а также пассивное курение увеличивают риск развития рака легких и других сопутствующих болезней в разы. Продукт расщепления спирта в организме, ацетальдегид — главный канцероген любых алкогольных напитков, даже слабоалкогольных. Употребление больше чем 30–40 г чистого спирта в день (два-три бокала вина или две бутылки светлого пива) небезопасно для генов и здоровья. Табак и алкоголь — сильные синергисты; одновременное употребление спиртных напитков и курение сигарет недопустимо, их негативное воздействие на гены и организм не только суммируется, но и усиливается во много десятков раз.

### ОФИЦИАЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ВОЗ И ГАРВАРДСКОГО УНИВЕРСИТЕТА 2008/2009 г

#### ТАБАК ЕЖЕГОДНО УБИВАЕТ:

во всем мире — 5,4 млн чел.;  
в России — 500 тыс. чел.;  
в США — 500 тыс. чел.

#### АЛКОГОЛЬ ЕЖЕГОДНО УБИВАЕТ:

во всем мире — 1,8 млн чел.;  
в России — 500-750 тыс. чел.;  
в США — 64 тыс. чел.

больше, чем погибло в двух мировых войнах ушедшего столетия. Несмотря на достижения современной медицины, как говорят эксперты, в XXI в. от табака умрет до 1 млрд человек. Даже при нынешнем высоком уровне диагностики и лечения рака легких и других сопутствующих заболеваний курильщики все равно живут в среднем на 15–20 лет меньше некурящих. Уровень смертности среди них втрое-вчетверо выше. Каждая сигарета укорачивает жизнь как минимум на 13 мин. Но тем не менее ежегодно во всем мире выкуривается до 5,5 трлн сигарет. В России с курением ситуация просто катастрофическая: курят до 2/3 всех мужчин, 1/3 женщин, и около 3 млн детей и подростков, потребляя при этом более 25 млрд сигарет ежегодно. Россия занимает третье место в мире по табакокурению после Китая и США. Но, если в Америке и развитых странах Европы в последние десять лет наблюдается четкая тенденция снижения производства и потребления таба-

ка, то в России наоборот идет уверенный рост.

**Химия табака.** Мало кто знает, что сигареты содержат до 5 тыс. различных химических веществ, почти всю периодическую таблицу Менделеева, включая даже некоторые радиоактивные элементы. Из них 142 относят к сильным канцерогенам, токсинам или тератогенам, т.е. веществам, которые вызывают рак и токсикацию у взрослого человека и аномальное развитие мозга и тела у эмбриона. При выкуривании всего 15 сигарет в день за месяц в легких курильщика накапливается целый стакан черного и вязкого, как смола, табачного конденсата, куда входят сотни опаснейших для жизни соединений. Например, сегодня достоверно известно, что азотистое соединение 4-аминобифенил, которое применяется в производстве красителей и лаков, вызывает рак мочевого пузыря. Мышьяк, которым раньше травили грызунов, — рак легких и лимфатической системы. Бензол, которого так много в бензине, — лейкемию. Бензапирен — одна из основных составляющих выхлопных газов и главный мутаген табака — вызывает сильнейшие врожденные уродства у младенцев и рак легких у взрослых, т.к. связывается напрямую с ДНК. 1,3-бутадиен, из которого делают каучук — рак красного мозга костей. Кадмий, который не выводится организмом и связывается с ферментами и аминокислотами, блокируя их работу, — рак простаты, крови и легких. Хром — рак легких. Формальдегид — рак носовых пазух. Никель — рак легких и носа. Радиоактивный полоний-

210 — рак легких. Винилхлорид, из которого делают поливинилхлорид, а затем пластмассы — рак печени. Акрилонитрил вызывает опухоли мозга, легких и кишечника. Все эти химикалии, попадая в кровь через легкие, быстро разносятся по всему организму, постепенно разрушая его.

**Табак и рак легких.** Сегодня ученые бьют тревогу — табак убивает каждого второго, кто использует его напрямую, и каждого десятого, кто употребляет его пассивно. Еще в 1986 г. Всемирная организация по изучению рака IARC продемонстрировала, что достаточно непродолжительного контакта сигаретного конденсата с кожей или легочными тканями мышей, как у последних молниеносно начинают инициироваться раковые опухоли. Интересно, что раком легких — одним из самых страшных последствий табакокурения, — до начала массового производства сигарет в конце XIX в. практически никто не болел. Были известны лишь единичные случаи. К 1898 г. в мире было зафиксировано всего 140 больных. Но уже через 40 лет эта цифра выросла до 100 тыс. смертей в год. 30–40 лет — это как раз то время, которое необходимо в среднем курильщику, чтобы развить рак легких, выкурив порядка 3 млн сигарет. Сегодня рак легких — самое массовое онкологическое заболевание, уносящее более 5 млн жизней в год (илл. на стр.). Например, в докладе знаменитого английского доктора Джеймса Рипейса (James Repase), сделанного во время антитабачной конференции 2003 г., сообщается, что ежегодно курение убивает более 120 тыс. англичан; 12 тыс. из них умирают от пассивного курения. В Америке от пассивного курения на работе, в административных учреждениях, в барах и кафе преждевременно уходят из жизни более 60 тыс. человек ежегодно.

**Табак и гены.** Как же действует табакокурение на наш организм, наши гены? Почему люди умирают от табака? Совсем недавно, в марте 2008 г., было показано, какое ог-

#### ОБ АВТОРЕ

**Олег Сеньков (Oleg Senkov)** — нейрофизиолог, получил бакалаврскую и магистерскую научные степени в Санкт-Петербургском государственном университете, защитил докторскую диссертацию в Гамбургском университете, научный сотрудник Института клинической нейробиологии Гейдельбергского университета (Германия). Сфера научных интересов — исследование мозга, в частности основ работы памяти и обучения на молекулярно-генетическом, клеточном и системном уровнях; синаптическая пластичность; нейрональные осцилляции; NMDA-, AMPA- и GABA-рецепторы. Домашняя страница: [www.olegsenkov.com](http://www.olegsenkov.com).

ромное количество генов находится под влиянием воздействия сигарет; более того, как много генов навсегда выходит из строя, даже если человек давно бросил курить. Так, ученые из Национального института рака США, протестировав образцы раковых тканей легких с помощью ДНК/РНК-чипов, обнаружили до 135 генов, которые имели «неправильную» картину активации у курящих по сравнению с некурящими. Среди этих генов 81 ген был подавлен и 54 наоборот переактивированы, в том числе и чрезвычайно важные гены, регулирующие один из самых основных процессов в любой клетке — правильное удвоение и расхождение дочерних хромосом *ТТК*, *NEK2*, *PRC1* во время деления клеток (митоза). Вот почему развивается рак — клетки теряют контроль над нормальным делением! Примечательно, что нормальная активация многих генов оставалась нарушенной у бывших курильщиков даже спустя 20 лет после того, как они отказались от вредной привычки. Таким образом, о скалы научного факта разбилось еще одно старое предубеждение о курении: «Покурю год-другой, а потом брошу, и мне ничего не будет». К сожалению, будет.

Эти данные подтверждают и другие эксперименты. Так, в 2007 г. специалисты сравнили ткани, взятые у курильщиков (одна пачка в день на протяжении 30 лет или две пачки в течение 15 лет), бросивших курить, и у людей, которые никогда не курили. Исследователи использовали новый метод серийного анализа генной экспрессии. Было обнаружено колоссальное число измененных генов (примерно 600), которые имели неправильную картину экспрессии. К счастью, большая часть этих генов возвращается в норму, если бросить курить, и чем раньше, тем лучше. Но все равно около 120 генов остаются измененными даже спустя десять лет после отказа от сигарет.

Развенчан и другой миф о курении, особенно популярный среди молодых девушек, только начинаю-

щих курить: «Мне от одной-двух сигарет ничего не будет». Как показало недавнее крупномасштабное исследование, проведенное на 43 тыс. мужчин и женщин в период между 1970 и 2002 гг., достаточно всего одной сигареты в день — и шансы мужчины умереть от какой-нибудь сердечно-сосудистой болезни или рака легких утраиваются. Для женщины же 1-4 сигареты в день имеют гораздо больше негативных последствий: шансы получить рак вырастают аж в пять раз. Представительницам прекрасного пола следует иметь в виду, что женский организм гораздо более восприимчив к негативному влиянию сигарет.

Курение опасно не только для самого курильщика, но и для его будущего потомства — причем не только во время беременности, как считалось раньше, но и задолго до нее. Так, если один из родителей курит, то в три раза вырастает вероятность того, что и ребенок будет курить тоже. А, если курит беременная женщина, а таких случаев в России, по подсчетам, около 40%, то вероятность выкидыша или рождения мертвого ребенка увеличивается в восемь раз. В 2007 г. канадские ученые обнаружили, что «выкуривание» мышами двух сигарет в день (эквивалент пачки для человека) в течение шести недель (пять человеческих лет) увеличивает количество мутаций в клетках, зачинающих сперматозоиды — сперматогониях, в 1,4 раза. А если курить 12 недель (примерно десять лет для человека), то количество мутаций удваивается. Остается только догадываться, сколько мутаций происходит у мужчины, который начал курить еще в школе, а как показывает статистика, таких большинство, и зачал ребенка после 30 лет? Отсюда один важный совет будущим отцам: поскольку сперматогенез у мужчины идет примерно 64–72 дня, курить надо прекращать как минимум два-три месяца до предполагаемого зачатия, чтобы хоть как-то предотвратить попадание мутировавшей ДНК сперматозоидов в зиготу, а затем и эмбрион будущего ребенка.



### Алкоголь и гены

Россия пока что остается одной из самой «пьющих» стран в мире (илл. на стр.), занимая верхние строчки таблиц показателей потерь населения от алкоголя, и ситуация не меняется к лучшему. Но сдаваться нельзя. Изыскания идут полным ходом, и количество новой научной информации о вреде чрезмерного употребления алкоголя каждый день увеличивается. Это помогает не только хоть как-то влиять на умы населения, особенно молодого, но и бороться, лечить легкие и средние формы алкоголизма и его последствия.

**Страшные цифры.** Употребление алкоголя занимает девятое место в Гарвардском списке самых массовых причин преждевременных смертей. Так, по данным ВОЗ, 1,8 млн человек в мире ежегодно гибнет от алкоголя, и это 3,2% от всех смертей на планете. В 2001 г. от злоупотребления спиртными напитками в США погибло до 85



тыс. людей, тогда как в 2005 г. на основании новых подсчетов исследователей из Гарварда, в США от алкоголя погибло 64 тыс. человек: налицо заметный спад. В Англии злоупотребление спиртным уносит жизни около 33 тыс. человек. В Швеции до 44% всех неестественных смертей так или иначе связано с алкоголем. По разным оценкам, алкоголь — прямая причина развития рака и смерти от рака. В целом человечество теряет из-за спиртного от 3,6 до 7% всего населения планеты. Если сравнить количество выпитого алкоголя на душу населения с частотой возникновения разных видов онкологических заболеваний, то налицо четкая корреляция (илл. на стр.) — чем больше человек пьет, тем выше риск развития рака.

В России алкогольная статистика выглядит пугающе: разные авторы насчитывают от 300 до 750 тыс. смертей, прямо или косвенно вызванных употреблением алкоголя. Это 1/3-1/4 всех смертей в России. Один из главных российских экспертов по этой проблеме, руководитель отдела Московского НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук А.В. Немцов в журнале «Нарко-

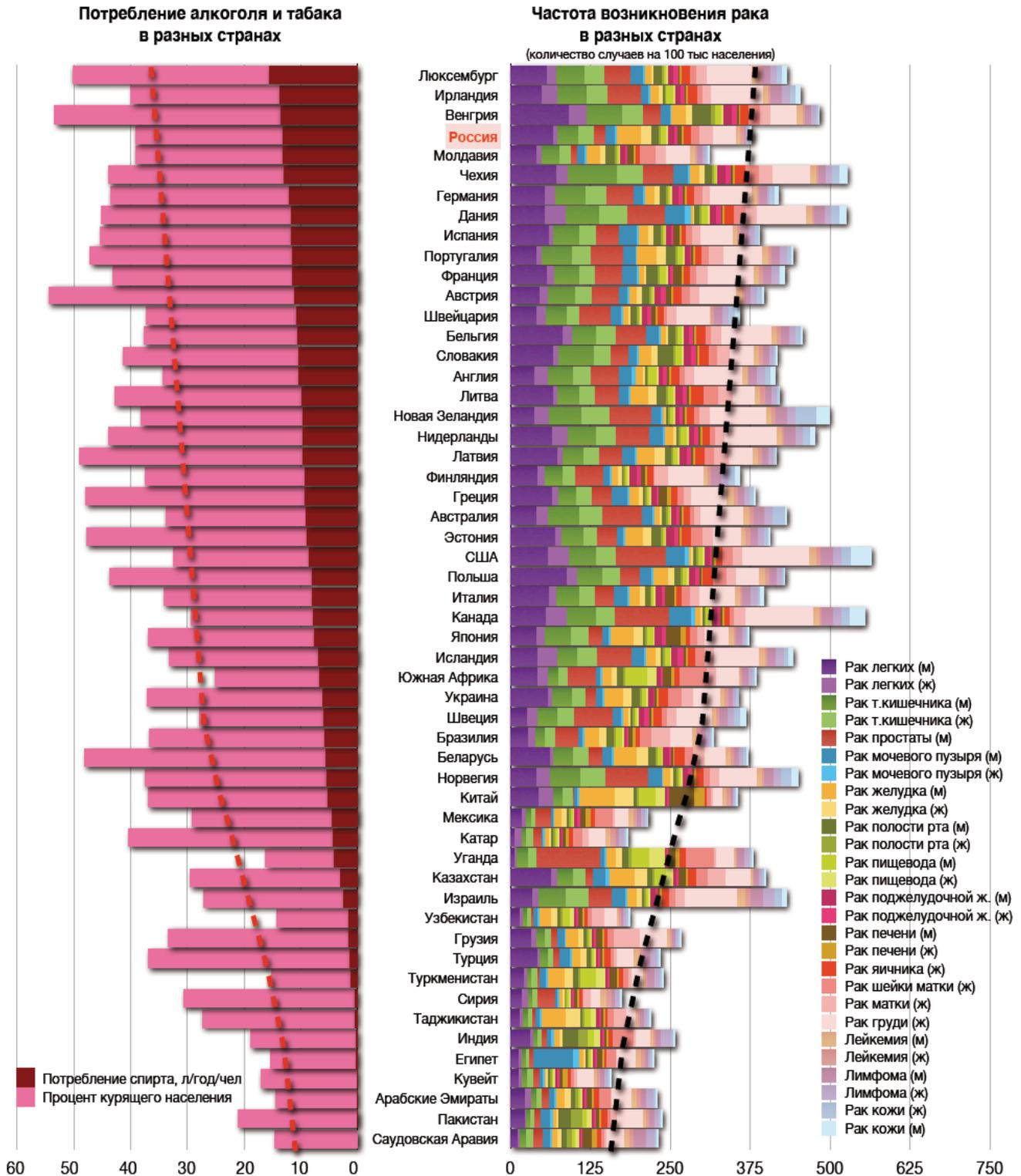
логия» (№ 12, 2007) приводит следующие цифры: 500 тыс. смертей в год, что составляет 30% от совокупной мужской смертности и до 15% женской. Как заявил недавно первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья, академик РАМН Н.Ф. Герасименко в журнале «Российская Федерация» (№ 4, 2009), «...по официальным данным Роспотребнадзора потребление чистого алкоголя на душу населения поднялось до 18 литров (по неофициальным данным, до 30 л. — Прим. автора) в год. Порог безопасности, определенный ВОЗ для любой страны и равняющийся 8 л, превышен по крайней мере вдвое. Без принятия самых экстренных мер деградация России и ее народа (генофонда. — Прим. автора) — неизбежна». Так, по данным UNICEF Innocenti Research Center за 2004 г., каждый второй мужчина сорокалетнего возраста, живущий в богатой «нефтедолларовой» России, не доживет до 60 лет, тогда как в бедной, но непьющей Албании — только каждый двадцатый. А по расчетам ВОЗ, из 100 юношей-выпускников школ 2009 г. в Англии до пенсионного возраста доживут 90 из 100, в России же — лишь 40. Основная причина все та же — алкоголь.

**Алкоголь и рак.** Мало кто, наверное, знает — иначе бы люди пили гораздо меньше, — что IARC определяет алкоголь и любые напитки на его основе как канцерогенные и относит к самой опасной группе I, в которую, к слову, входит и табак. О канцерогенности чистого этилового спирта в науке идут дебаты, сам по себе он, по-видимому, не является стопроцентным канцерогеном, однако он идеальный растворитель для всех потенциально опасных веществ, которые в нерастворенном виде не могут попасть внутрь клеток и, соответственно, не способны прямо влиять на ДНК. Но несомненно канцерогенны продукты расщепления спирта, в первую очередь ацетальдегид, который может напрямую связываться с ДНК и модифицировать ее. Более того, ацетальдегид взаимодействует с множеством белков в цитозоле и ядре клеток, повреждая целые клеточные молекулярные системы, например систему регенерации поврежденной ДНК, систему расхождения хромосом при делении, систему синтеза и утилизации белков.

Еще в 1988 г. группа американских ученых во главе с Джозефом Фраумени (Joseph F. Fraumeni) доказала, что вероятность заработать рак горла или полости рта у тех, кто и курит и пьет, по сравнению с теми, кто не сочетает обе эти вредные привычки, выше в 35 раз. Алкоголь и табак — очень сильные синергисты. Похожие результаты были получены и французской группой специалистов, которые показали восемнадцатикратное увеличение риска развития рака пищевода при употреблении 80 г алкоголя в день (бутылка вина 0,7 л), но если при этом еще курить по 20 сигарет в день, то риск увеличивается в 44 раза. В других исследованиях под руководством калифорнийского ученого Тимоти Моргана (Timothy Morgan) в 2004 г. было показано, что алкоголь запускает механизм развития рака и в печени. Так, употребление 80 г и более спирта в день увеличивает риск заработать рак печени от 4,5 до

### ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАКА ОТ ОБЪЕМОВ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ И ТАБАКА В РАЗНЫХ СТРАНАХ

В цветовой кодировке справа указаны основные виды рака у мужчин (м) и женщин (ж); слева — суммарное употребление чистого спирта в литрах на человека в год и процент курящего взрослого населения (от 15 лет) по странам. (Составлено автором по материалам базы данных ВОЗ 2002–2006 гг.)



### ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ РОССИИ ЗА 2008 Г.

РОЖДЕНО: **1 713 947** чел.

УМЕРЛО: **2 075 954** чел.

РОЖДАЕМОСТЬ: **12,1** младенца / 1000 чел.

СМЕРТНОСТЬ: **14,6** смертей / 1000 чел.

РОСТ ПОПУЛЯЦИИ: отрицательный, **2,5** чел. / 1000 чел.

СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ:

МУЖЧИНЫ — **61,5** лет;

ЖЕНЩИНЫ — **73,9** лет

7,3 раз по сравнению с теми, кто пьет менее 40 г. в день. А если человек имеет ослабленную печень, например переболел гепатитом С или В, то риск увеличивается уже в 126 и 38 раз соответственно. Употребление же 100 г алкоголя в день увеличивает вероятность цирроза печени в 27 раз.

Интересно, что ацетальдегид после распада спирта накапливается не только в клетках печени и крови, но и в слюне (его концентрация может быть в 20 раз больше, чем в крови), причем двумя различными путями: за счет расщепления спирта живущими в полости рта бактериями после употребления алкогольного напитка, и во время курения из табачного дыма. Причем концентрация канцерогена в слюне после одной сигареты в пять раз выше, чем после алкоголя. Вот почему врачи настоятельно рекомендуют пользоваться антибактериальными полоскательными средствами для полости рта после употребления спиртного. Не помешает это также после курения. Вдобавок, ни в коем случае нельзя сглатывать слюну во время курения, так как ацетальдегид сигарет попадает в пищевод и желудок. Вот почему курильщики болеют не только раком легких, но и полости рта, пищевода и желудка.

В 2007 г в IARC было подсчитано, что сегодня в мире примерно 389 тыс. случаев возникновения рака (это 3,6% от всех больных раком, 5,2% — мужчины, 1,7% — женщи-

ны) связаны именно с чрезмерным употреблением алкоголя. Было установлено, что для женщины риск заработать рак груди прямо пропорционален количеству потребления алкоголя. В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном в 2002 г, были протестированы 58 тыс. больных раком груди и 95 тыс. здоровых женщин, и выявлен риск в 7,1 раза на каждые дополнительные 10 г алкоголя (примерно полбокала вина), потребляемые за день. Специалисты называют одной из главных причин, по которым алкоголь может индуцировать развитие рака груди, следующую: дело в том, что рак груди относится к тому типу онкологических заболеваний, который очень чувствителен к женским половым гормонам — эстрогенам, а алкоголь — сильнейший стимулятор выработки эстрогенов. Употребление даже одного бокала вина ведет к скачкообразному повышению концентрации эстрогенов в крови женщины, а постоянное злоупотребление спиртными напитками — к индуцированию раковых опухолей. Современное антираковое лечение как раз и основано на этом механизме. Женщинам назначается антиэстрогеновые препараты, такие как тамоксифен и его производные, которые блокируют действие женских половых гормонов на раковую опухоль. В этой связи интересен тот факт, что грибы, например шампиньоны, обладают свойством снижать

уровень эстрогена в крови благодаря тому, что могут подавлять активность ароматазы — главного фермента, синтезирующего эстроген. Совсем недавнее исследование, проведенное австралийскими и китайскими учеными во главе с Минь Чжаном (Min Zhang) в начале 2009 г и напечатанное в *International Journal of Cancer*, показало снижение на целых 50% риска заболевания раком груди у женщин, чьи ежедневные кулинарные пристрастия отдавались грибам (свежие грибы больше 10 г или сухие больше 4 г в день), и на 90% у женщин, которые в дополнение к грибам постоянно пили зеленый чай. Вот почему в азиатских странах, где традиционно употребляют в пищу много грибов и зеленого чая, рак груди распространен в пять раз меньше чем, например, в Европе.

**Алкоголь и сперматогенез.** Алкоголь, так же как и курение, очень сильно влияет на образование сперматозоидов, их качество и фертильность, т.е. способность оплодотворить женскую яйцеклетку. Наиболее часто встречающаяся болезнь, вызванная прямым действием спиртного — полная или частичная блокада сперматогенеза. В экстремальных случаях, когда употребление алкоголя доходит до 80 г и более в день, мужчины могут стать полностью стерильными. Средние же дозы, как показали многие исследования, также снижают количество и качество сперматозоидов и уменьшают секрецию тестостерона — мужского полового гормона. Так, недавние клинические тесты выявили, что воздержание от алкоголя в течение всего только трех месяцев полностью восстанавливает сперматогенез у каждого второго мужчины со слабой фертильностью вследствие алкоголя. Спирт, так же как и табак, производит много реактивных форм кислорода, таких как свободные радикалы, ионы кислорода, супероксиды, перекиси ( $H_2O_2$ ,  $HO_2$ ,  $\bullet O_2$ ,  $\bullet OH$ ), которые представляют собой самые опасные химические соединения дня наших генов. Эти крайне

агрессивные оксиданты повреждают не только ДНК/РНК соматических клеток тела, но и генетический материал мужских и женских половых клеток. Такие мутации становятся наследственными и передаются из поколения в поколение. Вот почему важно хотя бы употребление антиоксидантов, таких как витамины С и Е, причем в повышенных дозах, если человек курит или пьет. Известно, что 20 сигарет в день или 50 г алкоголя снижают концентрацию витамина С в крови почти на 50%, а количество сперматозоидов в сперме, их фертильность и подвижность — до 20%, повреждение же ДНК свободными радикалами удваивается. Если употреблять как минимум 250 мг витамина С (четыре больших апельсина или киви), и 100–600 мг витамина Е ежедневно, то показатели значительно улучшаются. Это первый и эффективный шаг к защите генов и будущего потомства.

**Алкоголь и гены.** Сколько же генов «выключает» алкоголь? Точные показатели у разных ученых разнятся, но в любом случае счет идет на тысячи. И главное, что происходит это в святые святых — в мозге — меняя не только его структуру, морфологию, но и самого человека, его мышление, эмоции, индивидуальность, привычки, жизненные ценности и идеалы. Это делают гены! Как показали последние молекулярно-генетические исследования, одни гены «салятся на дозу» и без ста граммов не желают работать, производить тот белок, которые должны производить, другие от алкоголя просто «сходят с ума», перепроизводя белки в десятки раз, либо полностью выключаются. Так, недавно, в исследовании, проведенном в Техасском университете, у хронических алкоголиков было проанализировано большое количество генов в префронтальной области мозга — структуре, больше всего страдающей от злоупотребления спиртным. Ученые обнаружили 163 гена, которые имели ненормальную картину активности. В основном это были гены, контро-

лирующие образование миелина, специальной изолирующей оболочки вокруг аксонов нейронов, составляющих основу белого вещества мозга. Вот почему алкоголь как бы «высушивает» мозг, — нейроны перестают вырабатывать миелин, нервные импульсы разных нейронов начинают «коротить» друг с другом, отсюда проблемы с памятью, вниманием и эмоциями.

В другом крупномасштабном исследовании на образцах мозга 14 алкоголиков и 13 нормальных людей, проведенном группой ученых из США и Австралии в 2006 г., были показаны серьезные нарушения в экспрессии множества генов у алкогользависимых: 79 гена были переактивированы, а 153 — совсем «выключены» или подавлены. Среди измененных генов больше всего пострадали те, которые были вовлечены в нейрогенез — процесс образования новых нейронов из стволовых клеток гиппокампа и камбиальных клеток желудочков мозга. Под ударом оказались и самые древние гены развития мозга, контролирующие синаптическую проводимость между нейронами, регулирующие транскрипцию, воспалительный и иммунные ответы, а также белки-рецепторы клеточной адгезии. Фактически весь спектр «генов домашнего хозяйства» мозга так или иначе страдал от чрезмерного употребления алкоголя.

### Эпигенетика и здоровье наших детей

До недавнего времени считалось, что наша наследственная информация передается из поколения в поколение только генетически, т.е. через последовательность ДНК, гены. Сегодня с появлением новой науки XXI в. эпигенетики специалисты все чаще находят исключения из этого основного правила генетики. Центральные догмы биологии — генетический закон Менделя и теория эволюции Дарвина — требуют серьезного пересмотра. Все-таки французский естествоиспытатель Жан-Батист Ламарк 200 лет тому назад был прав, хотя бы отчасти. Он утверждал, что характерные призна-

ки организма, приобретенные в течение его жизни, могут быть наследуемы. Что же такое эпигенетика? Почему тот образ жизни, который мы ведем сейчас, отразится завтра на наших детях и внуках? Эпигенетика — это не зависящие от последовательности ДНК наследуемые процессы, влияющие на экспрессию генов: метилирование ДНК, ацетилирование гистоновых белков, на которые накручивается нить ДНК для более компактного хранения в ядрах клеток, и реструктуризация хроматина. Передача или изменение наследуемой информации во время мейоза или митоза, основанная не на последовательности ДНК, может происходить также с помощью прион-протеинов и белков. Другими словами, на протяжении всего прошлого столетия в традиционной науке считалось, что жизненный опыт, образ жизни, пища, привычки и характер никаким образом не влияют на гены будущего потомства, т.е. наследуемая информация, которая записана в наших половых клетках, не может быть изменена в ходе жизни, кроме случаев мутаций, например после облучения, как в Хиросиме и Нагасаки, или алкоголизма, опять же через мутагенез. Считалось, что положительный или отрицательный приобретенный опыт индивида никаким образом не может быть «записан» в его геном и передан потомству. Оказывается, это не так. Постулат о наследственной передаче признаков только через последовательность четырех нуклеотидов в ДНК уже полностью не согласует-

**ЭПИГЕНЕТИКА — НОВАЯ НАУКА О ПЕРЕДАЧЕ НАСЛЕДУЕМЫХ ПРИЗНАКОВ НЕ ЧЕРЕЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК, А ЧЕРЕЗ ИЗМЕНЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ (ИЛИ НАДГЕНОМНЫХ) ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ**



Профессор Рэнди Джиртл и его трансгенные мыши

ся с фактами современной науки. Тщательные исследования образа жизни и болезней нескольких поколений семей показали, что от того, как жили наши родители и прадеды, зависит, чем будем болеть мы, и какой образ жизни будет у наших детей и внуков. Как же все это работает? И как передается такая наследуемая информация в поколениях?

Все началось с триумфальных экспериментов профессора Рэнди Джиртла (Randy Jirtle) и одного из его постдоков Роберта Уотерленда (Robert Waterland) из университета Дьюка, США. Исследователями были созданы уникальные трансгенные миши, названные агути, так как в их геноме был интегрирован одноименный ген, дающий животным не только желтую окраску и лишний вес, но и предрасположенность к раку и диабету. В обычных условиях эти мыши приносят такое же потомство, тучное, жел-

тое и болезненное, но ученые смогли сделать так, что потомство вдруг начало рождаться здоровым, имело нормальную окраску и жило долго. Эффект гена агути был полностью стерт, хотя ни один нуклеотид ДНК мыши не был изменен. Произошло это всего лишь потому, что перед рождением нового потомства состав питания самок был изменен. Ученые посадили будущих мам на диету, обогащенную веществами с метильной группой (один атом углерода соединен с тремя атомами водорода). Таких метильных групп много в овощах и фруктах, например в луке, чесноке и свекле. Эмбрионы мышей, которые были на такой диете, выключали ген агути у себя на хромосомах. Другими словами, чем больше метильных групп поступало с пищей и вовлекалось в питание зародышей, тем больше они были доступны для специальных ферментов, катализирующих присоединение метильной группы к ДНК. И наоборот, чем меньше метильных групп поступало с пищей и было присоединено на эмбриональную ДНК в области гена, тем этот ген становится более активным.

Рэнди Джиртл так прокомментировал свое открытие журналу *Discover* в статье «ДНК — это не судьба»: «Эпигенетика доказывает, что мы ответственны за целостность нашего генома. Раньше мы думали, что только гены предопределяют, кто мы. Сегодня мы точно знаем: все, что мы делаем, все, что мы едим, пьем или курим, оказывает воздействие на экспрессию наших генов и генов будущих поколений. Эпигенетика предлагает нам новую концепцию свободного выбора». Как выразилась Эмма Уайтло (Emma Whitelaw) из Квинслендского института медицинских исследований, Австралия: «Мы должны помнить: то, что мы наследуем от наших родителей, — это хромосомы, а хромосомы состоят из ДНК только на 50%, остальную половину составляют протеины, несущие эпигенетические маркеры».

Другой примечательный эксперимент провел Майкл Мини (Michael

Meaney) из Университета Макгилла в Монреале, Канада. Исследователи наблюдали за поведением крыс во время воспитания потомства. Они подметили, что новорожденные крысята, которые регулярно получали надлежащую материнскую опеку, росли достаточно смелыми и спокойными по характеру. Напротив, малыши, которых матери игнорировали во время воспитания, выросли боязливыми и нервными. Причины этого, как оказалось, были чисто эпигенетическими: обычная забота матерей о потомстве контролировала уровень метилирования именно тех генов мозга детенышей, которые отвечают за реакцию на стресс — рецепторов гормона кортизола, экспрессируемых в гиппокампе. В другом эксперименте тот же вопрос рассматривался применительно к человеку. По результатам магнитно-резонансного томографирования специалисты определяли, накладывает ли на мозг взрослых людей отпечаток то, как о нем в детстве заботились родители. Оказалось, что и здесь материнская забота сыграла ключевую роль в организации мозга. Испытуемые, страдавшие в детстве от дефицита материнской любви и опеки, имели гораздо меньший размер гиппокампа, чем дети из нормальных семей.

Что касается рака и эпигенетики, то науке уже давно известны онкогены, или гены, которые «запускают» процесс образования раковой опухоли. Эти гены выключены в нормальных здоровых клетках за счет метилирования промоторов этих генов, так называемых островков CpG (цитозин и гуанин в цепи ДНК находятся рядом и соединены фосфором, таких оснований в одном островке может быть от 200 до несколько тысяч, примерно 70% промоторов всех генов имеют эти островки). Ацетальдегид алкоголя и многие ингредиенты табака ингибируют образование метильных групп на ДНК, это включает «спящие» онкогены, они начинают работать, превращая клетки в раковые. Известно что до

60% всех мутаций в половых клетках приходится именно на островки CpG, что нарушает правильную эпигенетическую регуляцию генома. Метильные группы попадают в наш организм с пищей, через пути фолиевой и метиониновой аминокислот. Эти две аминокислоты не вырабатываются нашим организмом, поэтому должны постоянно поступать с пищей. Если пища бедна ими, то нарушение процессов метилирования ДНК неизбежно.

Известный канадский исследователь рака Моше Зиф (Moshe Szyf) из Университета Макгилла также разделяет революционные идеи эпигенетики: «В противоположность генетическим мутациям эпигенетические изменения потенциально обратимы. Мутировавший ген скорее всего никогда не сможет вернуться в нормальное состояние. Единственное решение в данной ситуации — вырезать или дезактивировать этот ген во всех клетках, которые его несут. Гены же с нарушенным паттерном метилирования, с измененным эпигеномом могут быть возвращены к норме, и довольно просто. Уже существуют эпигенетические лекарства, например 5-азациитидин (коммерческое название — видаза), разрешенный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и представляющий собой метилированный аналог цитидина, нуклеозида ДНК и РНК, который, встраиваясь в ДНК, снижает ее уровень метилирования. Это лекарство используется сейчас против миелодиспластического синдрома, известного также, как прелейкемия».

Сейчас уже полным ходом идет коммерческое освоение этой области. Так, немецкая биотех-компания *Epigenomics* в сентябре этого года собирается выпустить на рынок целую серию инновационных скрининг-тестов, позволяющих заблаговременно диагностировать предрасположенность к разным видам рака (от простаты, толстого кишечника, до рака легких) и саму

болезнь на разных стадиях ее развития по эпигенетическим изменениям в организме, основанных на ДНК-метилировании. В этом же направлении работают и десятки других компаний, например *Roshe Pharmaceuticals*, *MethylGene*, *NimbleGen*, *Sigma-Aldrich*, *Epigentek*. Более того, в 2003 г был инициирован международный проект под названием «Эпигеном человека» (*Human Epigenome Project, HEP*). К данному моменту ученые смогли расшифровать варибельные локусы метилирования ДНК на трех хромосомах человека: 6, 20 и 22. Впереди еще 20 хромосом.

Эпигенетика довольно быстро начинает находить ответы на вопросы, на которые традиционная генетика так и не смогла ответить за последнюю сотню лет. Так, профессор педиатрии Роберт Уотерлэнд (Robert Waterland) из Медицинского колледжа Бэйлора в Хьюстоне, США, говорит в интервью, опубликованном в газете *The Sunday Times* под заголовком «Как твоё поведение может изменить ДНК твоих детей»: «Сегодня во всем мире эпидемия ожирения. Почему мы становимся все полнее и полнее? Одна из гипотез — перекармливание матери до и во время беременности, что вызывает эпигенетические изменения в механизме экспрессии генов». Эта гипотеза была экспериментально подтверждена профессором с помощью опытов, проведенных на животных: перекормленные самки мышей каждый раз производили еще более тучное потомство. Другой исследователь, Маркус Пэмбри (Marcus Pembrey) из Института детского здоровья при Лондонском университете, опубликовал две важные работы по эпигенетике. В одной было показано, что если отцы детей начали курить до 11 лет, то их сыновья имеют повышенный риск ожирения. В другой были проанализированы записи изолированной шведской коммуны и выяснено, что мужчины, чьи прадеды в прошлом недоедали и страдали от постоянной нехватки продовольствия, жили гораздо дольше, чем мужчины из той

же коммуны, чьи предки никогда не голодали. В другом исследовании, проведенном канадской группой ученых из Центра по изучению наркотической зависимости и психического здоровья в Торонто во главе с Джонатаном Миллом (Jonathan Mill), было показано, как много генов (около 40 ключевых) подвержено эпигенетическим изменениям у больных, страдающих шизофренией — психической болезнью, переходящей из поколения в поколение в одной и той же семье без ясных генетических причин. «Мозг особенно чувствителен к эпигенетическим изменениям, особенно во время эмбрионального развития, — говорит доктор Милл. — Вот почему пренатальное воздействие алкоголя, табака и других токсинов имеет такие сильные последствия в отношении наследственности». Исследование Абрахама Райхенберга (Abraham Reichenberg) из Медицинской школы Маунт-Синай в Нью-Йорке выявило, что дети, зачатые их отцами в возрасте после 40 лет, имели риск развития аутизма в течение жизни почти в шесть раз больше, чем дети, отцы которых в момент зачатия были моложе 30 лет, и что причины такой колоссальной разницы — чисто эпигенетические.

«Если вы курите — постарайтесь бросить! Если не можете сами — обратитесь к специалистам! Если не хотите бросать — хотя бы не курите в присутствии детей!» — такие призывы сегодня можно слышать по всей Европе. А некоммерческая образовательная программа Европейского Союза «Европейское партнерство против рака», объединяющая виднейших ученых Европы, занимающихся проблемой рака, советует употреблять не больше 20–30 г алкоголя в день (примерно 250 мл вина или 500 мл пива) мужчинам и половину этого женщинам, чтобы избежать алкогольной зависимости, заболеваний, связанных с употреблением спиртных напитков, включая онкологические, а также необратимого изменения генома человечества. Берегите ваши гены! ■