



БРЕННЕР Евгений Владиславович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 15 научных публикаций

Темновой геном

Бурное развитие методов секвенирования ДНК в последнее десятилетие привело к взрывному росту числа расшифрованных геномов. Стало очевидным, что в течение многих лет исследователи недооценивали роль некодирующих частей генома, т.е. фрагментов, не содержащих гены, но активно участвующих в управлении метаболизмом живой клетки. Открытие этого феномена, названного «темновым геномом», журнал «Science» отнес к выдающимся научным достижениям прошедшего десятилетия

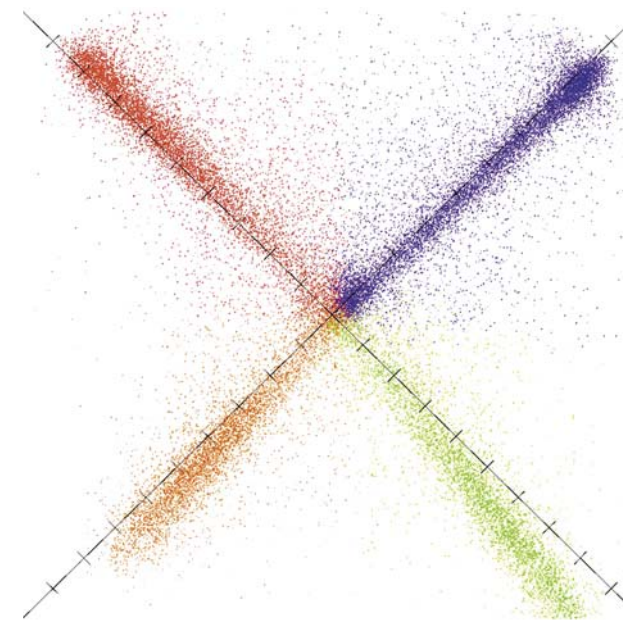
В наше время такие термины, как «ДНК», «ген», «геном» и тому подобные давно перекечевали из научных трудов в ленты новостей, что вполне закономерно. Как накормить многомиллиардное население планеты? Как вылечить рак и СПИД? Как увеличить продолжительность человеческой жизни? Это лишь некоторые из амбициозных вопросов, на которые пытается ответить современная биология. Наверное, нечто подобное происходило в середине прошлого века, когда с успехами в ядерной физике связывали получение неисчерпаемых источников бесплатной энергии. К сожалению, многие из этих вопросов уже долгое время остаются без ответов, и общество начинает терять терпение.

Концепция, впоследствии названная «центральной догмой молекулярной биологии», была сформулирована Ф. Криком еще в 1958 г. Элегантная в своей простоте и логичности, она объясняла, как наследственная информация сохраняется в ДНК в ряду поколений, как она организована в гены и при посредничестве РНК превращается в молекулы белков, воплощаясь в конечном итоге в конкретное живое существо. Тогда казалось, что если удастся достаточно быстро и дешево «читать» (секвенировать) последовательности ДНК, то можно ген за геном описать весь геном в целом.

Однако когда в 2001 г. была опубликована первая «черновая» версия генома человека, оказалось, что он содержит значительно меньше генов, чем ожидалось (21 тыс. вместо 100 тыс.). Другими словами – в геномной ДНК собственно гены занимают лишь 1,5 % от общей ее протяженности. Вся остальная часть генома в то время была воспринята как некий балласт. Эта кажущаяся простота организации генома породила ожидания скорого прорыва в биологии, хотя в то же время было установлено, что механизмы регуляции экспрессии (активации работы) генов оказались значительно сложнее, чем предполагалось ранее.

И когда в начале XXI в. были секвенированы десятки, а потом и сотни разных геномов, стало понятно, что огромные массивы «балластной» ДНК на самом деле буквально насыщены различными регуляторными сайтами. Более того, оказалось, что химические модификации нуклеотидов – «букв» генетического кода – играют более чем значительную роль в простран-

Ключевые слова:
темновой геном, массовое параллельное секвенирование, некодирующие РНК.
Key words: genome dark matter, next-generation sequencing, noncoding RNAs



Так выглядит одновременная идентификация очередного нуклеотида у миллионов последовательностей ДНК с помощью технологии массового параллельного секвенирования SOLiD. Каждая точка представляет собой один нуклеотид, ее цвет указывает на один из четырех основных типов нуклеотида (A, G, T, C)

ственной организации молекул ДНК в клеточном ядре, в регуляции генной экспрессии и т.д.

Именно эта неожиданная сложность механизмов регуляции процессов, описанных еще «центральной догмой» биологии, и послужила основой для представления о *темновом геноме* – совокупности всех некодирующих его элементов, которые ранее считались вспомогательными и незначительными. Хотя сам термин «темновой геном», использованный в публикации *Science* (Pennisi, 2010), звучит настораживающе, все те эффекты, о которых шла речь выше, были известны достаточно давно – неожиданным оказался лишь масштаб их значимости. Вторая причина появления феномена темнового генома заключалась в том, что

сейчас технологии получения экспериментальных данных намного опережают технологии их обработки и визуализации – там мы зачастую продолжаем использовать идеологию и подходы, пришедшие напрямую из «догеномной эры».

Наиболее интересные открытия постгеномной эры связаны с ролью и функциями «сестры ДНК» – РНК. Ранее этим молекулам отводилась в основном второстепенная роль «передатчиков» информации между ДНК и белками. Это представление начало меняться в 1990-е гг., когда было открыто явление *РНК-интерференции* – процесса подавления экспрессии гена на стадии считывания информации или белкового синтеза. В настоящее время известно, что около 80 % всей ДНК в клетке «переписывается» в РНК, причем все многообразие функций различных классов РНК еще только предстоит описать.

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) уже много лет ведутся исследования роли РНК в различных физиологических процессах в норме и при патологии, в том числе и при некоторых онкозаболеваниях. Применение технологий массового параллельного секвенирования позволяет не только достигать сколь угодно высокого уровня детализации, необходимого, например, для идентификации редких форм РНК, но и делает такие исследования независимыми от наших исходных представлений о том или ином феномене.

В частности, удалось выявить в плазме крови набор фрагментов РНК, имеющих неожиданно высокую стабильность, хотя большинство молекул РНК обычно быстро деградирует. Интересно, что набор таких необычных РНК зависит от пола и возраста и к тому же может меняться при развитии патологических процессов. Эти РНК – «посланники» темнового генома – являются перспективным средством ранней диагностики заболеваний человека и животных.

Лутературы
Pennisi E. *Shining a light on the genome's 'dark matter' // Science. 2010. Vol. 330(6011). P. 1614.*