

---

---

## Редакционная статья

---

---

УДК 576.32

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_3\_5

### **МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ – КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ**

**А. А. Миронов\***, доктор медицинских наук, mironaaa@yandex.com

Институт молекулярной онкологии (IFOM), Милан, Италия  
IFOM ETS – The AIRC Institute of Molecular Oncology, Via Adamello, 16, 20139 Milan, Italy

**РЕЗЮМЕ** Молекулярная биология – относительно молодая и наиболее быстро развивающаяся область науки. Представлены некоторые нерешенные проблемы молекулярной биологии для обозначения перспектив фундаментальной науки в диагностике и лечении заболеваний. Показаны проблемные области осмысления механизмов реализации наследственной информации в клетке, понимание которых позволит по-другому посмотреть на природу многих заболеваний и даст «ключ» к развитию персонализированной медицины. Обсуждена роль «тёмной» ДНК в геноме, принципы анализа функционирования генов. Обоснована важность получения базовых знаний в области молекулярной биологии клетки практикующими врачами.

**Ключевые слова:** молекулярная биология, реализация наследственной информации.

### **REALISATION MECHANISMS OF HEREDITARY INFORMATION AS A KEY PROBLEM OF MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL**

A. A. Mironov

**ABSTRACT** Molecular biology is a relatively young and fastest growing field of science. Meanwhile, discussions continue on the feasibility of teaching molecular biology at medical universities. Problem areas in understanding the mechanisms of implementation of hereditary information in the cell are shown, the understanding of which will allow a different look at the nature of many diseases and will give the «key» to personalized medicine. The role of «dark» DNA in the genome, the principles of methods for analyzing the functioning of genes are discussed. The importance of obtaining basic knowledge in the field of molecular biology of the cell by practitioners is justified.

Molecular biology is a relatively young and fastest growing field of science. Some unsolved problems of molecular biology are presented to outline the prospects of fundamental science in diagnostics and treatment of diseases. Problem areas in understanding the mechanisms of hereditary information evidence in the cell are discussed; the realizing of the latter allows interpreting the nature of many diseases in a new way and gets a 'key' to the development of personalised medicine. The role of 'dark' DNA in the genome and the principles of analysing the genes functioning are considered. The importance of obtaining basic knowledge in the field of molecular biology of the cell by medical practitioners is substantiated.

**Keywords:** molecular biology, realization of hereditary information.

Молекулярная биология – относительно молодая и наиболее быстро развивающаяся область науки. Датой её рождения принято считать апрель 1953 года, когда в английском журнале *Nature* была опубликована статья Джеймса Д. Уотсона и Фрэнсиса Крика с предложением пространственной модели молекулы ДНК [2]. После расшифровки последовательности практически всех нуклеотидов в ДНК человека и ряда других организмов начался этап быстрого развития молекулярной биологии и медицины, фундаментальные достижения которых стали использоваться в повседневной клинической практике. Однако остаются нерешенными некоторые проблемы молекулярной биологии, от которых зависят перспективы фундаментальной науки для диагностики и лечения заболеваний.

Одной из ключевых загадок молекулярной биологии является механизм реализации наследственной информации, записанной в геноме. Давно известно, что в геноме человека имеется значительная доля ДНК, в 1972 году названная «мусорной», или «тёмной», которая не используется для синтеза белков [6]. В 2001 году было доказано, что «темная» ДНК составляет более 98 % генома человека [21]. При этом были обнаружены обширные (размером до 3 мегабайт) области так называемых «пустынь», которые не содержат генов вообще. Их роль по сегодняшний день остается неясной [6]. Всего в геноме человека (как и большинства других животных) найдено 20 000 генов. При этом функция огромного их числа до сих пор не выяснена.

По мнению D. Graur et al. (2013), самый надежный показатель функциональной роли той или иной части генома состоит в том, что ее удаление приведет к неким фенотипическим последствиям для организма [6]. Именно этот принцип в настоящее время использует молекулярная биология для анализа функций генов. Для того чтобы понять роль того или иного белка, его ген либо удаляется из генома или инактивируется с помощью различных методов, либо в цитоплазму клетки вводится двойная цепь особой, так называемой интерферирующей РНК, состоящей из 21-й пары нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов подобрана так, чтобы она была комплементарной тому или иному участку и-РНК, кодирующему белок, функцию которого нужно проверить. Если взять одиночную РНК данной короткой цепи и и-РНК, кодирующую этот белок, то в растворе эти две цепи склеятся. При этом и-РНК не сможет пройти через узкое «окно» в рибосоме, белок не

сможет синтезироваться, и уже через 72 часа этого белка в клетке не будет (т. к. белки, не участвующие в функции, быстро разрушаются).

В клетках имеются особые белки, которые борются с такими интерферирующими двойными РНК. Показано, что клетки могут выбрасывать в интерстиций, а далее – в кровь, мембранные пузырьки – экзосомы, несущие такую же двойную РНК, которая распознается иммунной системой [7]. Нами были обнаружены особые палиндромные последовательности в составе ДНК, которые после синтеза РНК превращаются в интерферирующие РНК. Интересно, что чем меньше таких палиндромов в геноме разных животных, тем реже у них встречаются опухоли.

Другим вариантом блокирования функции того или иного белка является инъекция в цитоплазму клетки антител (обычно это особый белок, способный прочно склеиваться с определенным участком другого белка).

После «выключения» функции изучаемого белка клетку исследуют под микроскопом и/или биохимическими методами, проверяя ее способность делиться, двигаться, синтезировать молекулы, после чего можно сделать вывод о функции данного белка [2].

Следует оговориться, что функция белка, определенная в пробирке, может быть совсем другой в организме человека. Так, достоверно *in vitro* установлено, что полипептидная цепь после синтеза на мембранах гранулярной эндоплазматической сети (ЭР) должна выйти из цистерны ЭР через особые места выхода, или ворота (*exit sites*). Однако оказалось, что *in vivo* данная закономерность сохраняется не во всех клетках. Например, в энтероцитах таких «ворот» нет, и описанный ранее и принятый учеными механизм транспорта белка из ЭР в комплекс Гольджи (КГ) не реализуется [17–19].

Подавляющее большинство мутаций, передающихся по наследству согласно законам Менделя, располагаются в генах (в экзонах). Менее 1 % болезней, наследуемых по менделевскому типу, найдено в регуляторных элементах «темной» ДНК [16]. Как выяснилось, на РНК считывается информация не только с генов, но и с большинства некодирующих последовательностей нуклеотидов ДНК. Другими словами, основная масса «темной» ДНК также подвергается транскрипции. Более 80% «темной» ДНК считывается, и на ее основе синтезируется РНК [5].

В генах записана информация о белке, но белок – это еще не фенотипический признак. В середине XX века Т. Морган сформулировал гипотезу о том, что гены, определяющие совершенно не зависимые друг от друга признаки, расположены в хромосомах, как «бусы на нити». То есть число таких генов-бусин для наследования всего огромного многообразия признаков человека должно было превышать все возможные численные пределы. Более того, поскольку признаки широко варьируют, а число признаков у человека могло быть доведено до миллиона и более, то получалось, что в хромосомах записана информация об аллелях нескольких миллионов генов (при том, что найдено 20 000 генов). Попробуйте найти ответ, какой ген ответственен за передачу признака «нос с горбинкой» или какой ген отвечает за родинку на носу, форму мочки уха. Генетики пока этого не знают. Впервые поставил под сомнение прямую связь ген – признак С. С. Четвериков [1]. Генетик E. F. Keller (2020) открыто пишет: «...нет простой связи между генами и белками» [7]. Предложенная позже догма «один ген – один фермент» тоже оказалась неверной. Функция гена может реализовываться через другой ген или продукт гена, например группы крови. Кроме того, на функцию данного белка влияет сложнейшая система клеточной сигнализации, система внутриклеточного транспорта, изменения белков после их синтеза и т. д.

Оказалось, что связанные с определенной функцией гены у разных организмов практически одинаковы. Геном голого землекопа (*Heterocephalus glaber Rüppell*, 1842) на 93 % совпадает с геномом обыкновенной полевки (*Microtus arvalis, Pallas*, 1778) и человека [8]. Белки-гистоны практически одинаковы у всех эукариот. Они не имеют интронов и весьма консервативны. Показано в эксперименте, что ферменты КГ одноклеточных эукариот хорошо работают в культурах клеток позвоночных животных и человека [11].

Когда в генотип рыбы данио-рерио был внедрен ген *hoxd13*, отвечающий за развитие конечностей, но взятый у мышей (подобный ген есть и у самих рыб, но почему-то не проявляет достаточной активности для развития лап), рыбы вместо плавников получили зачатки конечностей, которые могли бы обеспечить передвижение по земле [4].

Можно привести массу других подобных примеров, когда в эксперименте доказывалось, что замена собственного белка белком, взятым у другого вида, не оказывает никакого влияния на функцию клетки и организма, т. е. вроде гены

одинаковы, при этом признаки у них разные [10]. Варьирует лишь количество генов, связанных с особенностями некоторых органов. Например, геном человека содержит около 400 функциональных генов обонятельных рецепторов, тогда как геном мыши содержит более 1000 таких генов [15]. Многие признаки кодируются десятками и сотнями генов. Вероятно, что все они кодируются всеми генами, но никто не знает соотношения их влияний. Фенотипические вариации зависят от генетических вариаций и прямого влияния окружающей среды на развитие организма.

В медицине имеется много заболеваний, наследуемых по доминантному типу. Однако для подавляющего большинства наследственных заболеваний доминантная мутация гена и соответствующего белка не выявлены. Эта информация имеется только у очень небольшого числа заболеваний. Так, мутантная форма белка хантингтина, вызывающего болезнь Хантингтона, обладает токсичным воздействием на клетки [20]. Есть еще несколько таких болезней, для которых доминантные белки установлены, однако их число много меньше, чем число так называемых доминантных признаков [2].

Сам я давно пытаюсь выяснить, как же работает КГ. В 1994 году, приехав работать в Италию, я начал с того, что поставил под сомнение существовавшую в то время везикулярную гипотезу транспорта через КГ. Считалось, что белки и липиды, которые синтезируются в ЭР, переносятся в КГ, транспортируются через него, а потом доставляются на плазматическую мембрану и лизосомы клетки с помощью мелких пузырьков – везикул [11, 12]. За эту транспортную модель Д. Ротман и Р. Шекман получили в 2013 году Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Однако их модель имела существенное противоречие: многие транспортируемые белки были значительно больше, чем их транспортные переносчики. Благодаря в том числе и моим усилиям «везикулярная догма» была заменена на гипотезу «созревания цистерн». Согласно этой гипотезе из ЭР в КГ прибывают особые переносчики белков, которые трансформируются в мембранные структуры в виде диска. Этот диск «приклеивается» к стопке дисков КГ с проксимальной стороны. Одновременно на дистальной стороне органеллы ее последний диск превращается в переносчик, доставляющий грузовые молекулы на плазматическую мембрану клетки. Однако и эта модель имела противоречия. Я продолжал упорствовать в своих заблуждениях и попытал-

ся также опровергнуть и эту гипотезу, что мне как будто бы удалось [3].

В это же время мы изучали собственные (резидентные) белки КГ (а их более 7000) и их взаимодействия [9]. Наши исследования позволили предложить совершенно новую гипотезу, объясняющую, почему развивается атеросклероз, ведущий к инфарктам и инсультам [13], и расшифровать, как образуются антитела против не существующих в организме антигенов при формировании групп крови [14].

Таким образом, молекулярная биология связывает гистологию, цитологию, биохимию в единый комплекс, объясняющий, как работает клетка и организм в целом, и позволяет понять механизмы развития заболеваний и действия лекарственной терапии. Решение ключевой проблемы – понимание механизмов реализации наследственной информации – позволит по-другому посмотреть на природу очень многих заболеваний и даст «ключ» к развитию персонализированной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабков В.В. Московская школа эволюционной генетики. М.: Наука, 1985:216.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. New York: Garland Science;2002.
3. Beznoussenko GV, Kweon HS, Sesorova IS, Mironov AA. Comparison of the Cisterna Maturation-Progression Model with the Kiss-and-Run Model of Intra-Golgi Transport: Role of Cisternal Pores and Cargo Domains. *Int J Mol Sci*. 2022;3590.
4. Freitas R, Gómez-Marín C, Wilson JM, Casares F, Gómez-Skarmeta JL. Hoxd13 contribution to the evolution of vertebrate appendages. *Dev Cell* 2012;23(6):1219-1229.
5. Gingeras TR. Origin of phenotypes: genes and transcripts. *Genome Res*. 2007;17(6):682-690.
6. Graur D, Zheng Y, Price N, Azevedo RB, Zufall RA, Elhaik E. On the immortality of television sets: «function» in the human genome according to the evolution-free gospel of ENCODE. *Genome Biol Evol*. 2013;5(3):578-590.
7. Keller EF. *The century of the gene*. Cambridge: Harvard University Press; 2000:186.
8. Kim EB, Fang X, Fushan AA, Huang Z, Lobanov AV, Han L, Marino SM, Sun X, Turanov AA, Yang P, Yim SH, Zhao X, Kasaikina MV, Stoletzki N, Peng C, Polak P, Xiong Z, Kiezun A, Zhu Y, Chen Y, Kryukov GV, Zhang Q, Peshkin L, Yang L, Bronson RT, Buffenstein R, Wang B, Han C, Li Q, Chen L, Zhao W, Sunyaev SR, Park TJ, Zhang G, Wang J, Gladyshev VN. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature*. 2011;479(7372):223-227.
9. Mironov AA, Beznoussenko GV. The Regulated Secretion and Models of Intracellular Transport: The Goblet Cell as an Example. *Int J Mol Sci*. 2023;31;24(11):9560.
10. Mironov AA, Pavelka M. Chapter 1.2. The Golgi apparatus as a crossroad in intracellular traffic. *The Golgi Apparatus*. State of the art 110 years after Camillo Golgi's discoverypp. Wien: Springer-Verlag, 2008:16-39.
11. Mironov AA, Sesorova IS, Seliverstova EV, Beznoussenko GV. Different Golgi ultrastructure across species and tissues: Implications under functional and pathological conditions, and an attempt at classification. *Tissue Cell*. 2017;49:186-201.
12. Mironov A, Luini A, Mironov A. A synthetic model of intra-Golgi traffic. *FASEB J*. 1998;12:249-252.
13. Mironov AA, Beznoussenko GV. Opinion: On the Way towards the New Paradigm of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2152.
14. Mironov AA, Savin MA, Zaitseva AV, Dimov ID, Sesorova IS. Mechanisms of Formation of Antibodies against Blood Group Antigens That Do Not Exist in the Body. *Int J Mol Sci*. 2023;24:15044.
15. Nei M, Niimura Y, Nozawa M. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nat Rev Genet*. 2008;9:951-963.
16. Ng PC, Levy S, Huang J, Stockwell TB, Walenz BP, Li K, Axelrod N, Busam DA, Strausberg RL, Venter JC. Genetic variation in an individual human exome. *PLoS Genet*. 2008;4(8):1000160.
17. Nikonova MA, Sesorova IS, Dimov ID, Karelina NR, Mironov AA. Effect of the First Feeding on Enterocytes of Newborn Rats. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14179.
18. Sesorova IS, Dimov ID, Kashin AD, Sesorov VV, Karelina NR, Zdorikova MA, Beznoussenko GV, Mironov AA. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph. *Tissue Cell*. 2021;20(72):101529.
19. Sesorova IS, Karelina NR, Kazakova TE, Parashuraman S, Zdorikova MA, Dimov ID, Seliverstova EV, Beznoussenko GV, Mironov AA. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochem Cell Biol*. 2020;153(6):413-429.
20. Smith AV, Tabrizi SJ. Therapeutic Antisense Targeting of Huntingtin. *DNA Cell Biol*. 2020;39(2):154-158.
21. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-1351.