



«ОМИК» - ТЕХНОЛОГИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 612.014

Шендеров Б.А.: главный научный сотрудник, руководитель научной группы, д.м.н., профессор.
ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского

Введение. Согласно современным представлениям, человек - это сложный «надорганизм», симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических клеток и различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, архей), оптимальное количество, соотношение, функционирование и взаимодействие которых определяет его здоровье. Общее число соматических и зародышевых клеток этого «надорганизма» достигает 1 триллиона, микробных клеток – свыше 100 триллионов [11; 64]. С химической точки зрения тело взрослого человека состоит из 2,5 миллионов различных молекул, включая около 1 миллиона различных белков, 300 тысяч различных липидов и сотен тысяч других простых и сложных соединений [11; 73]. Взаимоотношения между хозяином и его микробиотой в конкретных условиях среды обитания - главный фактор, определяющий рост, развитие, здоровье и среднюю продолжительность жизни человека. Различные биологические и абиотические факторы и агенты способны стабильно или обратимо модифицировать эти взаимоотношения и, как следствие, предрасполагать к риску возникновения и развития тех или иных заболеваний [11; 64; 73].

«Омик»- технологии. Для комплексного изучения этого надорганизма и отдельных его составляющих в последнее десятилетие находят все больше применение разнообразные молекулярные «омик»-технологии, существенно изменяющие наше представление о науках, связанных с живой природой. Их отличие от традиционных методов исследования заключается в том, что они, используя современные технологические платформы (секвенирование нуклеиновых кислот, масс-спектрометрия, хроматография, биоинформационный анализ и другие), позволяют получать информацию о человеке, как о единой интегрированной системе, а не просто как коллекцию знаний об его отдельных функциональных системах. Для анализа данных, получаемых с помощью этих технологий, обязательно используют современные методы статистической оценки, новейшие компьютерные программы с большой разрешающей способностью [4; 46; 57; 58; 86]. Внедрение «омик»-технологий в современную профилактическую и восстановительную медицину позволяет лучше понять особенности жизни и функционирования генетических вариантов (фенотипов) в популяции человека за счет выявления и функционального анализа множества присутствующих в его организме низко - молекулярных биологически активных соединений, что способствует получению комплексной объективной картины состояния различных физиологических систем человека и их потенциальных возможностей и служит основой для разработки научно обоснованных подходов к снижению риска заболеваний, к достижению максимальной продолжительности и наивысшего качества жизни [4; 26; 58; 68; 86].

Геномика. Среди многочисленных «омик»-технологий, применяемых для изучения сложных биологических систем, в настоящее время наиболее разработанной и практически используемой является геномика. Геномика позволяет идентифицировать все гены человека и его симбиотической микробиоты, получить информацию о количестве, локализации и функции генов, их эволюции, метаболических и сигнальных путях, участвующих в реализации экспрессии генов, выявить нарушения в геноме и микробиоме и связанные с ними наследственнообусловленные заболевания. Современные геномные технологии используют различные приемы секвенирования хромосомной и митохондриальной ДНК с последующим сравнительным анализом получаемых многочисленных разных по размеру их фрагментов. Многолетние исследования генома [21; 23; 51; 54; 68; 75] и микробиома [47; 58; 64; 68] существенно улучшили наше понимание роли наследственности в поддержании здоровья и развитии многих заболеваний человека. Геном - это индивидуальная характеристика порядка 25000 генов, локализованных в 24 хромосомах человека [82]. Микрогеном - это суммарный генетический материал всех симбиотических микроорганизмов, обитающих в его организме. Согласно последним данным [37] число генов в микробиоме превышает их количество в геноме человека на меньше, чем на три порядка. Использование современных геномных технологий и составление каталогов отсутствия или включения различных нуклеотидов в ДНК конкретного человека показало, что персональные геномы имеют не только общие относительно стабильные гены (*core genes*), но и существенно различаются. Эти генетические различия проявляются как в морфологических особенностях внешнего облика человека, так и с большей частотой в особенностях многообразных физиологических функций, биохимических и психических реакций. На генетическом уровне особи, принадлежащие к виду *Homo sapiens*, отличаются числом генов и их порядком расположения. От количества и локализации структурных изменений в ДНК во многом зависит не только текущая жизнь конкретного индивидуума в определенных условиях среды обитания, но и склонность к различным заболеваниям (раку, сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету, психическим заболеваниям, и даже к некоторым инфекционным заболеваниям [4; 10; 54; 61]). Наиболее часто индивидуальные различия в метагеноме (суммарное количество генов в геноме и микробиоме) человека обнаруживаются в генах, ответственных за иммунитет, деструкцию различных ксенобиотиков, продукцию ферментов, участвующих в метаболизации пищевых и эндогенных субстратов. У взрослого человека репликация ДНК человека осуществляется несколько млрд. раз ежедневно; с определенной частотой для

каждой клетки точность репликации нарушается. Эти ошибки воспроизведения полинуклеотидной цепи называются мутациями, которые варьируют по размеру структурных нарушений в хромосомных и митохондриальных ДНК. Большинство мутаций нейтральны; и они не затрагивают смысловые участки генома и не влияют на функции и метаболизм организма. Другие мутации могут влиять тем или иным образом на синтез соответствующего белка (фермента). В этом случае люди с разными вариантами генов (разными аллелями) будут отличаться на морфологическом или биохимическом уровне. Некоторые из подобных мутаций могут приводить к гибели носителя мутации или влиять на его способность к передаче наследственной информации. Эти варианты генов или удаляются или закрепляются в популяции, формируя разнообразие признаков внутри вида. Генный полиморфизм, таким образом, является основой внутривидовой изменчивости. Полиморфными называют гены, которые представлены в популяции несколькими аллелями и если наименее распространенный аллель встречается более, чем у 1% особей в популяции. Наиболее часто встречаются структурные изменения генов, затрагивающие замену одиночных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism-SNP*). Подавляющее большинство генетических различий между отдельными лицами, также как и различия в геномах их нормальной микрофлоры, обусловлены именно этим типом молекулярных изменений. На долю подобных мутаций приходится около 80% вариаций в метагеноме человека. Частота различий между неродственными людьми составляет примерно один нуклеотид на тысячу. Это означает, что два гаплоидных генома у разных людей, состоящих из трех млрд. пар нуклеотидов каждый, может отличаться по трем млн. позиций (менее 1% пар нуклеотидов) и именно они определяют индивидуальное реагирование организмов на любые изменения окружающей среды, включая особенности пищевого рациона. Помимо замен одиночных нуклеотидов, встречаются и другие генетические изменения, обусловленные амплификацией генов, включением в геномы «подвижных генетических элементов», вставками или удалением нескольких нуклеотидов, изменениями числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов и другими молекулярными событиями [10; 73]. Чаще всего человек наследует полиморфные варианты генов от своих родителей, реже изменения происходят *de novo* в процессе индивидуального развития. Если эти изменения расположены вне половых клеток, они не передаются по наследству. Однако и в этом случае полиморфный вариант гена может послужить причиной возникновения тех или иных признаков в течение индивидуальной жизни человека. Эти структурные изменения ДНК в соматических клетках могут затрагивать как морфологические, так и метаболические особенности человека. В частности, они могут сопровождаться либо увеличением предрасположенности или устойчивости к тем или иным заболеваниям, позволяют индивидуально реагировать на те или иные лекарственные препараты, пищевые продукты и т.д. [21]. Изменения даже в одном гене может являться причиной заболеваний (например, муковисцероз, гемохроматоз, серповидноклеточная анемия), относящихся к наследственным болезням. Полагают, что моногенные заболевания поражают миллионы людей [9]. Однако, случаи заболеваний, когда нарушения связаны с изменением одного гена, сравнительно редки; более часто они обусловлены структурными нарушениями в нескольких генах. Заболевания, связанные с такими множественными геномными нарушениями получили название полигенные. Среди заболеваний, имеющих наследственную предрасположенность, около 5 являются мультифакторными. Частота встречаемости таких заболеваний на не-

сколько порядков выше моногенных [9; 26; 29; 50]. Практически все самые распространенные заболевания человека в своей основе имеют генетический компонент. Активное применение генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов и других видов мутаций в медицинской практике требует разработки быстрых и точных методов их детекции по низкой стоимости. В практику лабораторной диагностики сердечно-сосудистых, раковых и других заболеваний уже внедрены методы идентификации мутаций, ассоциируемых с этими патологиями [4]. Расшифровка первого в истории генома человека потребовало более 3 млрд долларов США. Расшифровка первого генома русского человека, проведенного в Российском научном центре «Курчатовский институт» (Москва) в 2009 году, обошлась примерно в 50 тыс долларов [7]. К настоящему времени разработаны технические приемы (например, система анализа генотипов *TPSA-003, Toppan Printing Co.Ltd & Riken Genesis Co. Ltd*), позволяющие провести генотипирование *SNP* всего за 60 минут. Имеются указания, что на рынок США во второй половине 2012 года будет выведен новый секвенатор *Ion Proton* (разработка американской биотехнологической компании «*Illumina*» & «*Life Technologies Corp*») стоимостью порядка 150 тыс. долларов, который может сканировать геном человека всего за несколько часов по цене до одной тысячи долларов. Эта машина размером с настольный принтер особенно большое значение будет иметь для ранней диагностики и разработки методов лечения при онкологических заболеваниях. Английская компания «*Oxford Nanopore Technologies*» объявила о создании новой системы секвенирования «*GridION*» и одноразового секвенатора *MinION*, стоимостью менее 900 долларов, который способен секвенировать геном человека за 15 минут. В основе работы этого прибора лежит метод нанопорового секвенирования, предусматривающего протягивание нити ДНК через биологическую пору. Идентификация и последовательность расположения нуклеотидов определяется путем измерения разницы электрической проводимости по мере прохождения нуклеотидов через пору. Поскольку при этом не происходит повреждения ДНК, появляется возможность при необходимости осуществлять повторный анализ этой молекулы [www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid+3964]. Норвегия собирается стать первой страной в мире, которая внедрит последние экспрессные методы секвенирования в национальную систему здравоохранения. Существующая в этой стране инфраструктура наблюдения за онкологическими больными, наличие государственного реестра пациентов, получивших противораковое лечение, назначенное с учетом данных секвенирования ДНК больного, как полагают, позволит в ближайшее время осуществлять наиболее эффективной лечение и профилактику онкологической патологии. Первым делом планируется секвенировать 1 тысячу генов, которые наиболее часто мутируют и с которыми связывают риск онкозаболеваний. Среди них будут гены, которые в настоящее время являются мишенями коммерчески доступных или тестируемых противопухольных лекарственных препаратов.

Эпигеномика. В течение длительного времени доминировало мнение, что риск возникновения тех или иных заболеваний обусловлен генетической предрасположенностью и зависит от мутационных изменений в линейной структуре ДНК. В то же время воздействие различных факторов среды, как оказалось, может сопровождаться изменением генетической экспрессии без влияния на последовательность расположения нуклеотидных оснований клеточной ДНК, то есть в результате определенных эпигенетических изменений. Это означает, что с современных позиций при рассмотре-

нии молекулярно-генетических основ роста, развития человека и риска развития многих заболеваний, генетическую систему следует дополнить эпигенетической системой, ответственной за включение или выключение генов в ответ на различные экзогенные и эндогенные факторы и агенты. Эпигенетические изменения (как мейотические, так митотические) представляют собой наследуемые изменения, не связанные с изменением последовательности нуклеотидов в составе ДНК [1-3; 12; 16; 79]. Предполагают, что эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации [39]; чаще они возникают на ранних этапах развития организма и могут быть как случайные, так и ответом на воздействие специфических средовых факторов и агентов [3; 16]. По мнению академика Б.Ф. Ванюшина [2], «Век двадцатый был веком торжества генетики. Нет сомнений в том, что век нынешний по праву - век эпигенетики»; и фенотип любого индивидуума связан не только с мутационными изменениями в его генах, а является результатом сложных взаимоотношений между генотипом, эпигеномом и окружающей средой. Эпигенетические системы следует рассматривать как мост между геномом человека и средой его обитания, которая напрямую способна влиять на экспрессию генов [3; 34]. Эпигенетика выявляет процессы, которые регулируют, как и в каких условиях, определенные гены включаются и выключаются; эпигеномика анализирует эпигенетические изменения во многих генах клетки или организме в целом. Многие исследователи считают эпигенетику эпицентром современной медицины, поскольку она позволяет объяснить, каким образом изменения в работе эпигенетических механизмов приводят к различным патологическим нарушениям [12; 16; 32; 34; 79]. Эпигенетические механизмы участвуют в экспрессии гена(ов), клеточной пролиферации, устойчивости клеток к различным стрессам, репликации и репарации ДНК, изменении последней с возрастом и циркадными циклами, в модификации внутри- и межпопуляционной кворум сенсинг регуляции, в поддержании равновесия между митозом и апоптозом и многих других жизненных процессах [12; 16; 24; 79]. У прокариотических организмов эпигеномные механизмы дополнительно участвуют в детерминировании признаков вирулентности, в фазных вариациях клеточного цикла бактерий и т.д. [22]. Эпигенетические изменения, возникающие в ответ на различные средовые воздействия, носят как адаптивный характер, так и служат фактором риска различных заболеваний [3; 12; 32; 33; 40; 79]. Благодаря эпигенетическим исследованиям, получены объяснения многих механизмов клинических проявлений метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний [3; 36; 56], нарушений психического статуса [3; 13; 53; 83], аллергии и астмы [3; 55; 77], рака [3; 16; 33; 60], их позднее начало, половые и индивидуальные различия в частоте возникновения и степени выраженности тех или иных симптомов, фенотипические различия у монозиготных близнецов и т.д. [12; 79]. Эпигенетический код может быть индивидуальным, ткане- и клеточно-специфическим [3; 12; 79]. Принципиально важной особенностью эпигенетической изменчивости по сравнению с мутациями является отсутствие структурных изменений в нуклеотидной последовательности ДНК; эпигеномные изменения возникают в результате ковалентного присоединения различных химических групп к ДНК, хроматину, гистоновым и другим белкам. Наиболее изученными биохимическими механизмами эпигенетического контроля в вышеуказанных структурах считаются ДНК и гистон-метилирование, ацетилирование, биотинилирование, фосфорилирование, АДФ-рибозилирование, микро РНК – интерференция. Изменения ДНК и хроматина обычно сохраняются в течение клеточного деления и могут проявляться на про-

тяжении нескольких клеточных генераций [3; 12; 32; 34; 79]. Важно отметить, что спектр «работающих и неработающих» генов может меняться на протяжении всей индивидуальной жизни под воздействием физических, химических и биологических сигналов среды обитания. Вследствие нарушения скорости и последовательности включения структурных генов могут наступать и возрастные модификации в функциях и биохимических процессах в клетках. Более того, возникшие в раннем онтогенезе эпигенетические изменения, нередко становятся ключевыми механизмами в процессах, связанных с возникновением и последующим развитием многих хронических заболеваний. [3; 12; 15; 16; 31; 84]. Следует иметь в виду, что повышенная чувствительность в раннем онтогенезе у людей продолжается достаточно долго (не менее 1000 дней от начала беременности). Именно в этот период времени различные факторы и агенты окружающей и эндогенной среды способны оказывать наиболее выраженное влияние на формирование эпигенома человека, фенотипическое проявление которого может проявляться в течение всей его последующей жизни. Их потенциальная обратимость позволяет разрабатывать приемы, которые, с одной стороны могут повысить устойчивость человека к негативным средовым воздействиям, а, с другой, позволяют эффективно бороться с патологиями, возникающими, как результат эпигеномных нарушений.

Эпигеномное метилирование ДНК - это процесс ковалентного присоединения метильной группы (CH_3) к цитозину или аденину в составе ДНК. У млекопитающих в нем участвуют четыре ДНК-метилтрансферазы (Dnmt1; Dnmt2; Dnmt3a; Dnmt3b). Около 4% остатков цитозина в ДНК млекопитающих в норме метилированы; у человека метилировано около 15% геномной ДНК. ДНК – метилтрансферазы метилируют нуклеотидные основания не хаотично, как это имеет место при неферментированном метилировании, а определенным образом. Первоначально фермент распознает специфический участок ДНК с определенным набором нуклеотидных последовательностей, ковалентно связывается с ним и насаживает на цитозин метильную группу. После этого фермент отщепляется, а метилированное основание возвращается на свое место. Метилирование начинается уже при синтезе цепей ДНК. Изменения в метилировании ДНК может приводить к эпигенетическому репрограммированию и специфическому изменению экспрессии соответствующих генов. Метилирование обычно ведет к подавлению активности гена, а деметилирование - к его активации. Чем меньше в клетке метильных групп, тем более она дифференцирована; молодые клетки, как правило, имеют повышенную степень метилирования ДНК [1; 2; 12; 16; 79]. Степень деметилирования ДНК в разных тканях заметно различается (например, в ткани мозга оно выше, чем в тканях печени). В раковых клетках линий *CHO*, *HeL* и *Skov3* большая часть нуклеотидных последовательностей по сравнению с нормальными клетками деметилированы [12; 16]. Быстрое старение лососевых рыб тотчас после нереста сопровождается массивным деметилированием их ДНК [3].

В последнее время было обнаружено, что метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, биотинилирование и другие модификации гистонподобных белков хроматина также участвуют в регуляции экспрессии генов, влияя тем самым на рост, развитие, старение и возрастную патологию [5; 6; 15]. Гистоны - специальные белки, участвующие в структурировании хроматина, укладке нити ДНК в компактную хромосому. Их разнообразные модификации определяют, будут ли гены активными или нет. Например, в процессе ацетилирования хроматина и других не связанных с ним белков, ацетильная группа ацетил-KoA присоединяется к остаткам ами-

нокислоты лизин. Этот обратимый процесс осуществляется лизин ацетилтрансферазами, ответственным за перенос ацетильной группы, и деацетилазами, удаляющими ацетильную группу с высвобождением ацетата. Среди деацетилаз, особую значимость в эпигеномной регуляции экспрессии генов придают гистондеацетилазам, получивших в научной литературе название сиртуины [31;84]. Сиртуины регулируют в прокариотических и эукариотических организмах широкий спектр биологических процессов. Впервые подобный тип ферментов был обнаружен у сахаромикетов (*Saccharomyces cerevisiae*), у которых НАД⁺ гистондеацетилаза (Sir2) отвечает за подавление функций генов в хроматине за счет модуляции соответствующих гистоновых белков. Если у дрожжей имеется лишь два типа сиртуинов, то у млекопитающих, включая человека, их семь. При этом, SIRT 1 структурно и функционально очень схож с Sir2 дрожжей. Сиртуины человека располагаются в различных тканях и органеллах клетки: SIRT 1 и SIRT 2 являются как ядерными, так и цитоплазматическими белками; SIRT 3, SIRT 4 и SIRT 5 локализованы в митохондриях, а SIRT 6 и SIRT 7 – только в ядре клеток. Сиртуин SIRT 3 функционирует в клетках мозга и в мышечной ткани; SIRT 6 – в раковых клетках; SIRT 7 – только в делящихся клетках. Первичной функцией, выявленной у всех сиртуинов, является регуляция генов, участвующих в энергетических процессах. Ацетилирование специфических лизиновых остатков гистонов обычно ассоциируется с активацией транскрипции, в то время как деацетилирование гистонов приводит к репрессии транскрипции. В отдельных случаях возможны и противоположные эффекты, связанные с этими ферментами [31]. Помимо гистонов, в организме имеется многочисленное количество негистоновых протеинов, которые способны выступать в качестве субстрата для лизин-ацетилтрансфераз и деацетилаз. Эти ацетилированные белки в организме могут выполнять функции факторов транскрипции, метаболических ферментов, регуляторов цитоскелета, шаперонов, сигнальных молекул, и даже вирусных и бактериальных белков [12;31;44;79]. Локализованные в митохондриях SIRT3, SIRT4 и SIRT5 наиболее отчетливо связаны с долголетием, поскольку именно дисфункции в работе митохондрий ассоциируют, как с более ранним старением, так и с возникновением новообразований [45]. Следует отметить, что и сами сиртуины могут подвергаться пост-трансляционной модификации, что существенно отражается на их стабильности и функциональной активности. Наиболее изученными являются модификации сиртуинов в результате фосфорилирования и протеолитического расщепления [74].

Фосфорилирование – это присоединение фосфатной группы (PO₄) к белкам и другим органическим молекулам. Предполагается, что до половины всех белков, присутствующих в организме человека, фосфорилированы. Наиболее часто у эукариотических организмов присоединение этой группы происходит к серину, треонину и реже тирозину [80], у прокариотов к гистидину, аргинину или лизину [78]. Фосфорилирование важный эпигенетический процесс, оказывающий эффект на многообразные функции и метаболические реакции организма.

Модификация гистоновых и других белков за счет их фосфорилирования осуществляется ферментами киназами (фосфорилирование) и фосфатазами (дефосфорилирование). Обратимое фосфорилирование вызывает различные конформационные изменения в структурах белков, конечным результатом которых является активация или дезактивация многих ферментов. Фосфорилирование гистонов нередко возникает в результате воздействия различных стресс факторов (например, при температурном шоке) или в ответ на сигналы, влия-

ющие на рост и развитие клеток. Фосфорилированные гистоны обычно стимулируют активность соответствующих генов; дефосфорилирование гистоновых белков, напротив, подавляет их экспрессию [12;49;79;85].

АДФ-рибозилирование представляет собой еще одну пост-трансляционную эпигенетическую модификацию, которая заключается в нековалентном специфическом присоединении АДФ-рибозильной группы к различным белкам, преимущественно хромосомным. В последнем случае это сопровождается обратимым изменением структуры хроматина с последующей модификацией экспрессии генов. Данный процесс осуществляют НАД⁺-зависимые АДФ-рибозилтрансферазы, которые переносят АДФ-рибозил группу от никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) на остатки аминокислот соответствующего белка. У человека выявлены только НАД⁺- аргинин АДФ-рибозилтрансферазы, которые модифицируют аминокислотные остатки гистоновых белков за счет добавления единственной АДФ-рибозильной группы к аминокислоте аргинин. Эти реакции обратимы, и АДФ-рибозиларгинин может быть удален АДФ-рибозиларгинин гидролазами. Помимо переноса одной АДФ-рибозил группы возможен перенос на соответствующие белки множества подобных групп с образованием модифицированных белков, несущих длинные (до 200 единиц) разветвленные цепи АДФ-рибозильные единицы. Последняя эпигеномная модификация получила название поли-АДФ-рибозилирование и часто обнаруживается у одно- и многоклеточных эукариотических [12;20] и прокариотических организмов [35]. Ферментативное присоединение или удаление одной или нескольких АДФ-рибозильных групп сопровождается заметным изменением широкого спектра биологических структур и молекулярных процессов (поддержание стабильности генома; регуляция транскрипции и функций цетромера, внутриклеточные сигнальные функции; контроль апоптоза, сохранение теломер, развитие различных заболеваний и т.д.) [18-20;71;79]. Наиболее часто поли-АДФ-рибозилированию подвергаются ядерные или хромосомные белки (гистоны, эндонуклеаза, топоизомераза I, ДНК-лигаза II и другие).

Биотин – водорастворимый небольших размеров витамин, являющийся коэнзимом биотин-зависимых карбоксилаз, участвующих в метаболизме глюкозы, жирных и некоторых аминокислот. Млекопитающие не способны синтезировать этот витамин и получают его с пищей или в результате эндогенной его продукции микрофлорой кишечника [42;86]. Установлено, что все пять главных типов гистонов в хроматине клеток человека могут быть биотинилированы [76] через ферментативное присоединение молекул биотина к лизиновым остаткам гистонов [42]. В этом процессе активно участвуют специальные ферменты (голокарбоксилаза синтетаза, биотинидаза и BigA-лигаза). Изменение биотинилирования гистонов хроматина может сопровождаться нарушениями в регуляции экспрессии генов (функциональная активность около 10% структурных генов в хромосомах человека связана со степенью выраженности биотинилирования гистоновых белков), в стабильности генома, ДНК-репарации и других генетических процессах [42;86].

В 2006 году Эндрю Файр (*Stanford University, California, USA*) и Крейг Мелло (*University of Massachusetts Medical School in Worcester, USA*) получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за открытие, получившее название РНК – интерференция. Было обнаружено, что небольшого размера двухцепочечные микро РНК, эндогенного и экзогенного происхождения, также способны запускать механизмы подавления активности структурных генов [11;84]. Микро РНК (*miRNA*) регулируют экспрессию генов на разных уров-

нях, действуя как ингибиторы транскрипции, модуляторы метилирования и биотинилирования нуклеиновых кислот, реконструкции хроматина и других факторов транскрипции. Выделяют, несколько типов *miRNA*: закодированные в геноме некодирующие *miRNA* и зрелые *miRNA*, представляющие собой продукты деградации экзогенных двухцепочечных РНК и имеющие структуру схожую с малыми интерферирующими РНК, которые в процессе созревания подвергаются значительной пост-транскрипционной модификации. *miRNA* обычно имеют неполное спаривание с мишенью и могут ингибировать трансляцию многих мРНК со схожими нуклеотидными последовательностями. Имеются также *miRNA*, способные точно спариваться с мишенью и ингибировать трансляцию единственной специфической мРНК. Исследования последних лет связывают особенности экспрессии *miRNA* со старением/долголетием, возрастной патологией, многими хроническими заболеваниями [30;60;84;88].

Для комплексного, и более объективного понимания функционирования генома, микробиома и эпигенома человека в различных условиях среды обитания на уровне целостного организма необходимо иметь четкие представления об их чувствительности и реакциям на различные экзогенные и эндогенные воздействия. Анализ лишь фрагментов ДНК, получаемых с использованием различных приемов ее секвенирования, не достаточно для получения исчерпывающей информации о функциях генов, локализованных в хромосомных и внехромосомных ДНК эукариотических и прокариотических клеток и регуляторных механизмов, вовлекаемых в метаболизм и экспрессию этих молекул. Дальнейший прогресс исследований в этой сфере связывают с использованием разработанных в последнее десятилетие дополнительных аналитических «омик» - технологий, позволяющих охарактеризовать спектр и количественное содержание в тканях, органах и биологических жидкостях организма разнообразных РНК, белков, метаболитов и сигнальных молекул. Среди этих технологий наибольшую популярность получили транскриптомика, протеомика и метаболомика и различные их разновидности.

Транскриптомика. Транскриптомика представляет собой новую технологию, которая устанавливает интенсивность синтеза всех молекул РНК (транскриптов), продуцируемых в эукариотических и прокариотических клетках организма в определенном его физиологическом состоянии, в конкретный период времени и в определенных условиях среды, в том числе и при возникновении и развитии заболеваний. В отличие от геномики и метагеномики, свидетельствующих лишь о потенциальных возможностях организма, транскриптомика количественно измеряет динамическую экспрессию молекул РНК хозяина, его микрофлоры и/или всего надорганизма в целом (метатранскриптомика) [4;58;61;63;67]. Анализ транскриптома (определение в исследуемом материале количественного и качественного профиля всех синтезированных информационных, рибосомальных, транспортных и других РНК) позволяет установить, какие именно гены транскрибируются для последующего синтеза соответствующих белков, характерных для здорового человека или для конкретного заболевания. Одной из разновидностью транскриптомики является РНномика, методологический подход направленный на идентификацию в исследуемом образце молекул РНК, которые непосредственно не связаны с синтезом белков, а выполняют регуляторную функцию, влияя на экспрессию генов, в том числе через феномен интерференции с мРНК [4;38;68;87]. Например, при исследовании метатранскриптома кишечной микрофлоры здоровых людей было установлено, что, более 50%

всех обнаруженных в образцах молекул РНК относились к микроРНК, не участвующих в синтезе белков [38;58]. Таким образом, определение количественного содержания РНК позволяет понять, какие именно гены активированы в организме в момент взятия исследуемого биоматериала. Особенно перспективны исследования в области РНномики при изучении возникновения, прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей

Протеомика. Как известно, белки – это основа всех клеточных и тканевых структур живых организмов. Они также могут выступать в качестве ферментов в различных метаболических процессах и сигнальных молекул, их регулирующих. Протеомика является достаточно новой научной технологией, позволяющей дать характеристику количества и качественных особенностей всех индивидуальных белковых продуктов на уровне клеток, тканей и всего организма. Термин клиническая протеомика вошел в научную литературу по аналогии с термином геномика и транскриптомика и означает методический подход к оценке состояния организма человека на основе исследования всего профиля присутствующих у него белков, их функций и структуры. Цель этой омик-технологии является получение интегральной информации о здоровом или больном человеке на основе анализа максимально возможного спектра белков, присутствующих в исследуемом образце (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, лимфа, моча, биопсия или экстракты органов и тканей) и оценки их концентрации в определенный период его жизни [4;14;23;26;27;61; 67]. Протеом-это совокупный спектр всех белков, обнаруживаемых в исследуемом образце. Для оценки протеома используют разные подходы к исследованию белков или их сочетания. Один из них основывается на разделении и выявлении белков с учетом их различий по изoeлектрическому показателю и массе. Другой предполагает идентификацию белков путем анализа фрагментов этих соединений, получаемых предварительным воздействием на белки протеолитических ферментов (например, трипсина) и разделяемых с помощью микрокапиллярной жидкостной хроматографии. Это позволяет проанализировать до 10000 индивидуальных белков в одном образце и дать их количественную характеристику. К сожалению, использование вышеуказанных приемов позволяет идентифицировать относительно ограниченное число белков из всех присутствующих в образцах, взятых у живого организма (например, в образцах фекалий, взятых от здоровых взрослых людей, не более 20-40% общего метапротеома кишечной микрофлоры). Для расширения спектра выявляемых протеинов в последнее время разработаны новые количественные методы протеомики, в том числе масс-спектрометрический анализ пептидов [68;87]. Разновидностью протеомики является научно-аналитический подход, получивший название «интерактомика». Целью этой разновидности протеомного анализа является изучение живых клеток путем одновременного исследования молекулярных взаимоотношений всего комплекса белков, участвующих в клеточных процессах в виде совместно агрегированных мульти-белковых комплексов. Интерактомику, таким образом, следует рассматривать как важный раздел функциональной протеомики, позволяющей глубже познать клеточный метаболизм. Часто для этих целей в качестве объектов исследования используют организмы, несущие мутации различной протяженности. Интерактомика позволяет выявить наличие у исследованных организмов (чаще всего, для этих целей используют те или иные прокариотические модели) новых молекулярно-биохимические реакции и метаболические пути, которые детерминируются как неизвестными, так и хорошо охарактеризованными

комплексами генов. Данные интерактомики открывают физико-химические или функциональные взаимоотношения между компонентами живой клетки и биологических систем на различных уровнях их структурной организации. Комбинирование интерактомики с другими омик-технологиями, с использованием различных биологических моделей, позволяет наиболее полно и детально понять и предсказать динамические изменения, которые произошли или будут иметь место в отдельных органах, тканях и во всем организме [87].

Метабономика. Клиническая метабономика – быстро развивающаяся аналитическая «омик» - технология, позволяющая идентифицировать и количественно оценить максимально возможный спектр низко-молекулярных метаболитических продуктов и/или компонентов клеток, присутствующих в биологическом материале, взятом у человека. В результате удается создать его специфический метаболитический портрет и на основании этого получить наиболее полную информацию о его геноме, микробиоме, эпигеноме и фенотипе и их функциональному взаимодействию в конкретных условиях среды. Известно, что различные пищевые компоненты и другие химические соединения подвергаются метаболизации тканевыми и микробными ферментами, что сопровождается формированием большого числа разнообразных низкомолекулярных конечных или промежуточных метаболитов и сигнальных молекул. Идентификация метаболитического профиля и количественное определение входящих в него соединений позволяет получить объективную информацию о фенотипической экспрессии генов, их активности, эпигеномных механизмах взаимодействия человека с окружающей среды, дать интегральную оценку внутри и межпопуляционных взаимоотношений эукариотических клеток и симбиотических микроорганизмов. Благодаря использованию этого методологического приема, удается выявить максимально возможный набор химических соединений, связанных с жизнедеятельностью конкретного здорового или больного человека обнаружить молекулярно-биохимические предикторы возникновения и развития заболевания, его прогноз при назначении тех или иных терапевтических средств. Метабономика применяет различные приемы спектроскопии, протонного ядерного магнитного резонанса, хроматографии и другие методы для идентификации и количественной оценки метаболитов в сыворотке крови, моче и других физиологических жидкостях организма [4;46;57]. Метабономика устанавливает, какие исходные субстраты, их метаболиты и сигнальные молекулы участвуют в ДНК метаболизме, ДНК репарации, регуляции экспрессии генов, пост-трансляционной модификации генных продуктов, в метаболитических реакциях в клетках и во всем организме в целом. Основное направление клинической метабономики является выявление метаболитических изменений, характерных для той или иной патологии и установление закономерностей метаболитического ответа на терапию [41;69]. С 2007 года в мире стали создавать национальные и международные базы данных и компьютерные модели, касающиеся всех известных биохимических реакций, происходящих в организме человека, как результат активности генов его генома и микробиома. Вводя в компьютерные модели соответствующие исходные данные, на выходе можно получать результаты потенциальных спектров и количества тех или иных метаболитов в различных ситуациях [8]. Разновидностью метабономики является флюксномика, которая устанавливает динамические изменения молекул в течение определенного времени и предполагает при изучении метаболитических процессов и оценке промежуточных продуктов в качестве исходных субстратов использовать изотопно-меченные соединения [87]. Ме-

табономика также позволяет получить полную картину физиологического действия лекарственных препаратов, предвидеть возможное образование токсических продуктов при их назначении и проследить пути их образования [25].

Вышеуказанные «омик»- технологии, в последнее время используемые для изучения генома, транскриптома и протеома всех симбиотических микроорганизмов, присутствующих в различных биотопах человека, в том числе некультивируемых, без выделения чистых культур микроорганизмов, получили соответственно названия метагеномика, метатранскриптомика и метапротеомика [58; 68; 70]. Различные «омик» приемы нашли применение также и для оценки функциональных эффектов пробиотических микроорганизмов [17;58]. Комплексное использование «омик» и «мета-омик» технологий быстро расширяет наше понимание молекулярного взаимодействия симбиотической микробиоты и эукариотических клеток органов и тканей человека в сохранении и восстановлении его здоровья [43].

Функциональная геномика. В научной литературе последнего времени нередко используют термины «функциональная геномика» и «функциональная метагеномика». Функциональная геномика ставит своей целью идентифицировать месторасположение генов и познать их функции, наиболее полно влияющие на метаболизм и, как следствие, здоровье человека. К середине последней декады 326 геномов различных организмов были полностью секвенированы; в это же время порядка 1000 прокариотических и свыше 600 эукариотических организмов находились в стадии исследования с целью познания структуры их геномного потенциала [58; 82]. Для экспериментальной верификации функций генов, присутствующих в эукариотических и прокариотических организмах, в качестве модельных наиболее часто используют определенные генетические линии мышей, рыб (zebra fish), *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* [82]. Например, показано, что изменение содержания *Faecalibacterium prausnitzii* в кишечной микробиоте человека, сопровождается увеличением или снижением количества, присутствующих в моче восьми метаболитов различной химической структуры. Подобный подход к оценке симбиотических взаимоотношений характеризует функциональную метагеномику хозяина и его микробиоты, поскольку позволяет в динамике изучать эффекты различных лекарственных препаратов, продуктов питания, других факторов и агентов. Это, в конечном счете, создает необходимую основу для разработки персональных и комплексных решений по профилактике и лечению многих заболеваний [48]. Метилированные фрагменты ДНК и белков, ацетилированные, фосфорилированные, рибозилированные белки, другие субстраты, кофакторы или ферменты, участвующие в биохимических реакциях, связанных с различными эпигеномными процессами, обнаруженные в физиологических жидкостях и клеточных экстрактах, могут стать отчетливыми биомаркерами соответствующих метаболитических заболеваний [12;52;66;79;81].

Биоинформатика. С каждым годом количество экспериментальных данных и клинических наблюдений, получаемых с использованием «омик»-технологий, увеличивается в геометрической прогрессии. Для их анализа и распространения среди заинтересованных лиц в мире создаются специализированные банки данных (например, *UniProt*; *SwisProt*; *Entrez Gene*) [82]. В пост геномную эру возникла и прогрессирует еще одна новая научная дисциплина «биоинформатика», целью и задачами которой является хранение, анализ, объединение, распределение, моделирование и распространение биологической, генетической, протеомной, метаболом-

ной, клинической и биомедицинской информации. Биоинформатика использует комплекс методов биологии, биомедицины, совместно с приемами компьютерной техники, статистики и математики, что позволяет более детально расшифровывать механизмы, определяющие те или иные биологические феномены, генерировать новые гипотезы, визуализировать известные и новые сведения, давать им новую интерпретацию, сопоставлять гетерогенные «омик» данные, полученные с применением новых технологий. [82;87].

В настоящее время, использование указанных выше «омик» технологий позволило убедительно показать, что определенные пищевые ингредиенты, лекарственные препараты, загрязнители окружающей среды могут заметно модифицировать регуляцию экспрессии генов или вмешиваться в пост-трансляционную модификацию генетических продуктов [12; 79; 81]. Имеются данные, свидетельствующие, что определенные инфекционные агенты (*Epstein-Barr* вирус, вирусы гепатитов В и С, вирус папилломы человека, *Streptococcus bovis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter rectus*, *Helicobacter pylori*, дифтерийный, холерный, клостридиальный токсины), способны вносить свой вклад в эпигеномику человека, предрасполагая к возникновению и прогрессированию ряда хронических заболеваний; наиболее отчетливо это продемонстрировано при различных злокачественных новообразованиях [22;59;62]. Установлена также заметная роль симбиотической кишечной микробиоты в эпигеномике метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета и других патологических состояний

[72]. Изменения в экспрессии генов могут сохраняться в организме человека и после прекращения воздействия соответствующего фактора или группы их [28].

Закключение. Таким образом, внедрение в медицинскую практику «омик» технологий помогает обосновывать и использовать с диагностической целью и для оценки эффективности лекарственных средств и различных продуктов питания новые молекулярные критерии. Они также позволяют выявлять тонкие механизмы реагирования живых организмов на различные физические, химические, биологические и социально-психологические факторы и агенты, разрабатывать лекарственные и немедикаментозные средства и использовать эти данные для оценки успешности их применения [26;68]. Не вызывает сомнения, что неудержимый рост исследований с использованием подобных технологий, улучшение последних в плане повышения их чувствительности и специфичности, позволит в самое ближайшее время получить необходимые данные для понимания как индивидуальные компоненты в сложных биологических системах взаимодействуют и влияют на жизнеспособность отдельных клеток, органов и тканей всего надорганизма. В ближайшем будущем, такие интегрированные «омик» исследования различных клеточных молекул (транскриптом, протеом, метаболом) и их взаимоотношения в клетках (интерактом) смогут привести к количественному описанию/модели клеточного метаболизма, что станет основанием для будущих исследований, отвергающих или, наоборот, подтверждающих вновь возникающие гипотезы и положения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика 2006. 42(9): 985-997
2. Ванюшин Б.Ф. Материализация эпигенетики, или Небольшие изменения с большими последствиями // Химия и Жизнь 2004. №2: 32-37
3. Вайсерман А.М. Эпигенетическая эпидемиология ассоциированных с возрастом заболеваний // Медицинские аспекты здоровья женщины (Украина) 2011. 6(46): 69-75
4. Вельков В.В. Многомерная биология XXI века и многомерная медицина // Химия и жизнь 2007. №3: 10-15
5. Галицкий В.А. Эпигенетическая теория старения // Цитология 2009. 51: 388-397
6. Квитко О.В. Сопряженный с развитием эпигенетический механизм репарации возрастных нарушений // Материалы Международной Конференции «Генетика и продолжительность жизни и старение». - Сыктывкар. 12-15 апреля 2010. С. 45-51
7. Кириленко А. Русский геном расшифрован по-русски. 2010 [www.bioinformatic.ru/genomika/russkiy-genom-rasshifirovali-po-russki.html]
8. Клиническая метаболомика 2008. [www.bioinformatic.ru/metabolomika/klinicheskaya-metabolomika.html]
9. Кофиади И.А., Кадочникова В.В., Донников А.Е. Геном человека расшифрован, что дальше? // Высокие медицинские технологии. Вестник «МЕДСИ» 2009. №3 Март-Май: 33-39
10. Шендеров Б. А. Роль персонального функционального питания в современных программах медицины антивозрастания // Вестник восстановительной медицины 2009. №3(31): 9- 17
11. Шендеров Б. А. Функциональное и персональное питание. Современное состояние и перспективы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2010. №2-3: 2-5
12. Эллис С.Д., Дисеновейн Т., Рейнбург Д. (ред.). Эпигенетика. Москва. Техносфера. Перевод с англ. 2010. - 496 с
13. Abdolmaleky Y.M., Smith C.L., Zhou J.R. et al. Epigenetic regulation of the dopaminergic system in major psychiatric disorders // Methods Mol Biol 2008. 448: 187-212
14. Arab S., Gramolini A.O., Ping P., Kislinger T., Stanley B. et al. Cardiovascular proteomics: tool to develop novel biomarkers and potential applications // J Am Coll Cardiol 2006. 48(9): 1733-1741
15. Attig L., Gabory A., Junien C. Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects // Proc Nutr Soc 2010. 69 (2): 221-231
16. Barros S.P., Offenbacher S. Epigenetics: Connecting Environment and Genotype to Phenotype and Disease // J. Dent Res 2009. 88(5): 400-408
17. Baugher J.L., Klaenhammer. Invited review: Application of omics tools to understanding probiotic functionality // J. Dairy Sci 2011. 94: 4753-4765
18. Belenky P., Bogan K.L., Brenner C. NAD⁺ metabolism in health and disease // Trends Biochem Sci 2007. 32(1): 12-19
19. Berger F., Ramirez-Hernandez M.H., Ziegler M. The new life of a centenarian: signaling functions of NAD(P) // Trends Biochem Sci 2004. 29(3): 111-118
20. Burkle A. Poly(ADP-ribose). The most elaborate metabolite of NAD⁺ // FEBS J 2005. 272(18): 4576-89
21. Burke W., Press N. Genetics as a tool to improve cancer outcomes: ethics and policy // Nat Rev Cancer 2006. 6: 476-482
22. Casadesus J., Low D. Epigenetic Gene Regulation in the Bacterial World // Microbiol Mol Biol Rev 2006. 70(3): 830-56
23. Chung C.H., Levy S., Chaurand P., Carbone D.P. Genomics and proteomics: Emerging technologies in clinical cancer research // Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61(1): 1-25
24. Choudhary C., Kumar C., Gnad F., Nielsen M.L., Rehman M. et al. Lysine Acetylation Targets Protein Complexes and co-Regulates major Cellular Functions // Science. 2009. 325(5942): 834-840
25. Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // PNAS 2009. 106(34): 14728-14733
26. Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H., Zhao H.S., Schatz D. et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine // Vascul Pharmacol 2006. 45(5): 258-267
27. Cramer R. The potential of proteomics and peptidomics for allergy and asthma // Allergy 2005. 60(10): 1227- 1237
28. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology // Med Hypotheses 2009. 73(5): 770-780
29. Ehret G.B. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension // Curr Hypertens Rep 2010. 12(1): 17-25
30. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer // Nat Rev Cancer 2006. 6(4): 259-269
31. Finkel T., Chu-Xia Deng, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins // Nature 2009. 460: 587-591
32. Feinberg A.P. Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine // JAMA 2008. 299(11): 1345-50
33. Feinberg A.P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // Nat Rev Genet 2006. 7: 21-33

34. Furrow R.E., Christiansen F.B., Feldman M.W. Environment-Sensitive Epigenetics and the Heritability of Complex Diseases // *Genetics* 2011. 189: 1377-1387
35. Geipel U., Just I., Aktories K. ADP-Ribosylation of an 70-Kilodalton Protein of *Klebsiella pneumoniae* // *Infection and Immunity* 1996. 64(5): 1720-1723
36. Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T., Low F.M., Beedle A.S. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases // *Nature Reviews Endocrinology* 2009. 5: 401-408
37. Gordon J.L., Klaenhammer T.R. A rendezvous with our microbes // *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, March 15. 108 (Supplement 1): 4513-4515
38. Gosalbes M.J., Durban A., Pignatelli M., Abellan J.J. et al. Metatranscriptomic Approach to Analyze the Functional Human Gut Microbiota // *PLoS One*. 2011. 6(3): e17447
39. Goyal R., Reinhardt R., Jeltsch A. Accuracy of DNA methylation pattern preservation by the Dnmt1 methyltransferase // *Nucleic Acids Res* 2006. 34: 1182-1188
40. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity // *Pflugers Arch* 2010. 459: 247-258
41. Griffin J.L., Nicholls A.W. Metabolomics as a functional genomic tool for understanding lipid dysfunction in diabetes, obesity and related disorders // *Pharmacogenomics* 2006. 7(7): 1095-1107
42. Hassan Y.I., Moriyama H., Zemleni J. The polypeptide Syn67 interacts physically with human holocarboxylase synthetase, but is not a target for biotinylation // *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010. 495: 35-41
43. Holmes E., Li J. V., Athanasiou T., Ashrafian H., Nicholson J.K. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease // *Trends in Microbiology* 2011. 19(7): 349-359
44. Kim Go-Woon, Gocevski G., Wu C.-J., Yang X.-J. Dietary, Metabolic, and Potentially Environmental Modification of the Lysine Acetylation Machinery // *Intern J Cell Biol* 2010. [http://www.hindawi.com/journals/ijcb/2010/632739.html]
45. Kim Eun-Joo, Um Soo-Jong. SIRT 1: roles in aging and cancer // *BMB reports* 2008. 41(11): 751-756
46. Kinross J.M., Darzi A.W., Nicholson J.K. Gut microbe-host interactions in health and disease // *Genome Medicine* 2011. 3: 14 [http://genomemedicine.com/content/3/3/14]
47. Kirby R. (2004). PROKARYOTE GENETICS. In *Fundamentals of Life (Biochemistry, Cell Biology, Microbiology)*, [Eds. Ralph Kirby, and T.G. Downing], in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]
48. Li M., Wang B., Zhang M., Rantalainen M., Wang S. et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes // *PNAS* 2008. 105(6): 2117-2122
49. Li-Rong Y., Issaq H.J., Veenstra T.D. Phosphoproteomics for the discovery of kinases as cancer biomarkers and drug targets // *Proteomics-Clinical Applications* 2007. 1(9): 1042. doi: 10.1002/prca. 200700102
50. Liu C., Li H., Qi Q., Lu L. et al. Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR genes are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans // *J. Hypertens* 2011. 29(1): 70-75
51. Mariappan D., Winkler J., Hescheler J., Sachinidis A. Cardiovascular genomics: a current overview of in vivo and in vitro studies // *Stem Cell Rev* 2006. 2(1): 59-66
52. Martens J.W., Margossian A.L., Schmitt M., Foekens J., Harbeck N. DNA methylation as a biomarker in breast cancer // *Future Oncol* 2009. 5(8): 1245-1256
53. Mastroeni D., McKee A., Grover A. et al. Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease // *PLoS ONE* 2009. 4: 6617
54. Matsuda I. (2004). HUMAN GENETICS. In *Genetics and Molecular Biology*, [Ed. Kohji Hasunuma], in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]
55. Miller R.L., Ho S.M. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies // *Am J Respir Crit Care Med* 2008. 177: 567-573
56. Muhonen P., Holthofer H. Epigenetic and microRNA-mediated regulation in diabetes // *Nephrol Dialysis Transplant* 2009. 24(4): 1088-1096
57. Nicholson J.K., Holmes E., Wilson I.D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care // *Nat Rev Microbiol* 2005. 3: 431-438
58. O'Flaherty S., Klaenhammer T.R. The Impact of Omic Technologies on the Study of Food Microbes // *Annu Rev Food Sci Technol* 2001. 2: 353-371
59. Oka T., Sato H., Ouchida M., Utsunomiya A., Yoshino T. Cumulative Epigenetic Abnormalities in Host Genes with Viral and Microbial Infection during Initiation and Progression of Malignant Lymphoma/Leukemia // *Cancers* 2011. 3: 568-581
60. Pallasch C.P., Patz M., Park Y.J., Hagist S. et al. miRNA deregulation by epigenetic silencing disrupts suppression of the oncogene PLAG1 in chronic lymphocytic leukemia // *Blood* 2009. 114(15):3255-3264
61. Papassotiropoulos A., Fountoulakis M., Duncley T., Stephan D.A., Reiman E.M. Genetics, transcriptomics, and proteomics of Alzheimer's disease // *J Clin Psychiatry* 2006. 67(4): 652-670
62. Paschos K., Allday M.J. Epigenetic reprogramming of host genes in viral and microbial pathogenesis // *Trends Microbiol* 2010. 18(10): 439-447
63. Patino W.D., Main O.Y., Kang J.G., Matoba S., Bartlett L.D. et al. Circulating transcriptome reveals markers of atherosclerosis // *Proc Natl Acad Sci USA* 2005. 102(9): 3423-3428
64. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human Microbiome in Health and Disease // *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2012. 7: 99-122
65. Qin J., Li R., Raes J., Arumugan M., Burgdorf K.S. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature* 2010. 464. 4 March: 59-65
66. Qureshi S.A., Bashir M.U., Yaqinuddin A. Utility of DNA methylation markers for diagnosing cancer // *Int J Surg* 2010. 8(3): 194-198
67. Romero R., Espinoza J., Gotsch F., Kusanovic J., Friel L. et al. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome // *BJOG* 2006. 113(s3): 118-135
68. Sanchez B., Gueimonde M., Nargolles A., Turrioni F., Ventura M., van Sinderen D. (2011), Exploration of the interaction of probiotics and prebiotics with the host using omics technologies, in *Medical Sciences*, [Eds. UNESCO-EOLSS Joint Committee], in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]
69. Schnackenberg L.K., Beger R.D. Monitoring the health to disease continuum with global metabolic profiling and systems biology // *Pharmacogenomics* 2006. 7(7): 1077-1086
70. Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses; past and future trends // *Appl Environ Microbiol* 2011. 77: 1153-1161
71. Sharan R.N. Poly-ADP-Ribosylation in Cancer. In: *Cancer Epigenetics* (ed. Tollefsbol T.). Florida. CRC Press. – 2009. – 265-276
72. Shenderov B.A. Gut indigenous microbiota and epigenetics // *Microbial Ecology in Health and Diseases*. 2012 (Принята к печати)
73. Shenderov B.A. Probiotics and Functional Foods. 2011. In *Food Engineering*, *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net] [Retrieved September 19, 2011]
74. Smith B.C., Hallows W.C., Denu J.M. Mechanisms and molecular Probes of Sirtuins // *Chem Biol* 2008. 15(10): 1002-1013
75. Smith J.D., Topol E.J. Identification of atherosclerosis-modifying genes: pathogenic insights and therapeutic potential // *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006. 4(5): 703-709
76. Stanley J.S., Griffin J., Zemleni J. Biotinylation of histones in human cells: effects of cell proliferation // *Eur J Biochem* 2001. 268: 5424-5409
77. Steinke J.W., Rich S.S., Borish L. Genetics of allergic disease // *J Allergy Clin Immunol* 2008. 121: 384-416
78. Stock J.B., Ninfa A.J., Stock A.M. Protein phosphorylation and regulation of adaptive responses in bacteria // *Microbiol Rev* 1989. 53(4): 450-490
79. Tollefsbol T. *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. Academic Press. Elsevier Inc. -2010. - 618 p
80. Thomason P., Kay R. Eukaryotic signal transduction via histidine-aspartate phosphorelay // *J Cell Sci* 2000. 113 (Pt 18): 3141-3150
81. Tost J. DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker // *Mol. Biotechnol* 2010. 44(1): 71-81
82. Vihinen, Mauno (2006), BIOINFORMATICS ON POST GENOMIC ERA: FROM GENOMES TO SYSTEMS BIOLOGY, in *Biotechnology*, [Eds. Horst W.Doelle, Stefan Rokem, Marin Berovic], in *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]
83. Wang S.C., Oelze B., Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE* 2008. 3: 2698
84. Wolfson M., Tacutu R., Budovsky A., Aizenberg N., Fraifeld V.E. Common epigenetic mechanisms of aging and age-related diseases: the role for microRNAs // *The problems of aging and longevity (Kiev)* 2008. v. 17. №2: 184-201
85. Zamudio N.M., Chong S., O'Bryan M.K. Epigenetic regulation in male germ cells // *Reproduction* 2008. 136: 131-146
86. Zemleni J., Wijeratne S.S., Hassan Y.I. Biotin // *Biofactors* 2009. 35: 36-46
87. Zhang W., Li F., Nie L. Integrating multiple «omics» analysis for microbial biology: application and methodologies // *Microbiology* 2010. 156(2): 287-301
88. Zhang B., Pan X., Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors // *Dev Biol* 2007 Feb 1. 302(1): 1-12

Резюме. В обзоре представлен анализ новых «омик» технологий, применяемых в современной медицине: геномике, исследующей геном и микробиом человека, эпигеномике, изучающей влияние факторов среды на экспрессию генов, транскриптомике, оценивающей количество и профиль транскрибируемой информационной и некодирующей РНК, протеомике и метаболомике, характеризующих количественное содержание и спектр белков и других низко-молекулярных клеточных метаболитов, присутствующих в физиологических жидкостях человека. Широкое внедрение в практику клинических «омик» технологий и их комплекса позволяет более объективно оценить функциональные симбиотические взаимоотношения эукариотических и прокариотических клеток организма человека в различных условиях. Получаемые с помощью этих новых технологий данные ускоряют и улучшают расшифровку молекулярных основ здоровья и риска возникновения метаболических заболеваний и способствуют разработке новых более эффективных лекарственных средства и функциональных продуктов питания, в том числе персонального назначения.

Ключевые слова: геномика, эпигеномика, транскриптомике, протеомике, метаболомике, функциональная геномика, биоинформатика

Abstract. This review gives the current state of the novel “omic” technologies including genomics; which analysis the human genome and microbiome structure; epigenomics, that investigate influence of environment factors to gene expression; transcriptomics, which measures mRNA transcript levels; proteomics, which quantifies protein abundance and spectrum; metabolomics, which determines abundance of low molecular weight cellular metabolites; and their varieties enable quantitative monitoring of the multiple of various biological molecules and their interaction in the human body. The multi -“omics” approach is a powerful tool for understanding the functional symbiotic interplay of human eukaryotic and prokaryotic cells and dynamics of molecular modifications of this multi - cellular system in different environment conditions. Accumulation “omic” databases especially integrated and their bioinformatic analysis permit better understanding molecular bases of human health and diseases and designing novel effective drugs and functional foods.

Keywords: genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, functional genomics, bioinformatics

КОНТАКТЫ

Шендеров Борис Аркадьевич. E-mail: shenderof@yandex.ru