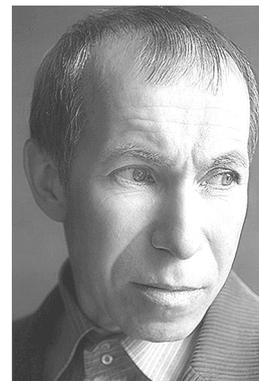


УДК 577.2

**Мушкамбаров Н.Н.**

«Неизвестная» ДНК эукариот, или Что делает человека человеком

Мушкамбаров Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

E-mail: mushkambarov@gmail.com

От 20 до 95% ДНК хромосом приходится на т.н. «избыточную» ДНК, которая, по распространённому мнению, никакой функциональной нагрузки не несёт. Представлена эта ДНК огромным числом повторяющихся последовательностей нуклеотидных пар. Выдвигается гипотеза, что эти повторы могут иметь отношение к процессу внутриутробного и последующего развития организма. А именно, от них зависит количество делений стволовых клеток каждого дифферона¹, а значит, и конечные размеры и масса органов. В частности, именно этим определяется то, что у человека относительная масса мозга оказывается значительно выше, чем у животных.

Ключевые слова: хромосомы, геном, избыточная ДНК, ДНК-повторы, диффероны, стволовые клетки, развитие, размеры органов, относительная масса мозга.

Известно, что основной элемент хромосомной ДНК у эукариотов – гены, а при них вспомогательную роль играют промоторы и энхансеры². На оказывается, что вместе эти отделы (даже включая интроны³ в генах), – занимают лишь часть хромосомной ДНК, притом, по всей видимости, меньшую, а то и вовсе – совсем небольшую⁴. Остальная часть ДНК примерно наполовину представлена многочисленными повторами ничего не кодирующих последовательностей по 300–800 нукл. пар. А о природе другой половины, похоже, вообще ничего определённого не известно.

Эти и другие, не менее удивительные, сведения были получены в ходе реализации масштабного международного проекта «Геном человека», осуществлённого на рубеже тысячелетий⁵. Вот наиболее поразительные результаты проекта.

1. Парадоксы генома

1.1. Генов – очень мало

Ещё не так давно количество генов у человека оценивали в 300 тысяч⁶. Затем эта оценка снизилась до 100 тысяч, потом – до 50 тысяч... В проекте «Геном человека» у человека насчитали менее **30 тысяч генов** – вдесятеро меньше, чем первоначально предполагалось. И, наконец, сейчас самые отчаянные называют вообще смешную цифру – 20 тысяч⁷. Причём эти оценки никак не выделяются среди количества генов у прочих организмов – разве только у бактерий генов намного меньше: так, у кишечной палочки – около 2500 генов. А, например, у мышей, как и у человека (а то, может быть, и больше, чем у него!), – порядка 30 тысяч генов. Общий объём ДНК у мышей, правда, меньше – но всего лишь на несколько тысяч нуклеотидных пар.

Возникает естественный вопрос: чем же человек отличается от тех же мышей? И этот вопрос становится ещё более острым, если учесть, что большинство белков, а значит, и генов, по своей структуре и функции у

¹ Дифферон – совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Цепь различных типов популяций (стволовые клетки, делящиеся клетки, простые транзитные клетки), т.е. гистогенетический ряд. (*Прим. ред.*)

² Промотор – в генетике – последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала специфической транскрипции. Энхансер (англ. enhancer – усилитель, увеличитель) – небольшой участок ДНК, способный связываться с факторами транскрипции, при этом увеличивая уровень транскрипции гена или группы генов. Энхансер не обязательно находится в непосредственной близости от генов, на которые он действует, и даже не обязательно располагается с ними на одной хромосоме. (*Прим. ред.*)

³ Интрон – участок ДНК, который является частью гена, но не содержит информации о последовательности аминокислот белка. (*Прим. ред.*)

⁴ Тарантул В.З. Геном человека: энциклопедия, написанная четырьмя буквами. М.: Языки славянской культуры, 2003. 396 с.

⁵ Подгорная О.И. Блеск и нищета программы «Геном человека». [Электронный ресурс] // Землянин. 2005. Режим доступа: http://zemljanin.narod.ru/vipysk1/Podgornaja_01.htm.

⁶ Подробнее см.: Мушкамбаров Н.Н. Аналитическая биохимия: В 3 т. М.: Экспедитор, 1996. 1300 с.

⁷ Количество генов человека сократилось вдвое [Электронный ресурс] // Мембрана: Люди. Идеи. Технологии. 2004. 21 октября. Режим доступа: <http://www.membrana.ru/particle/7718>.

многих видов животных (по крайней мере, в пределах класса млекопитающих) практически одинаковы. Недаром всевозможные внутриклеточные процессы вначале тщательно изучают на животных – и с большой долей уверенности проецируют результаты на человека.

Но если не гены, то что ещё может вызывать очевидные различия между животными одного класса, между человеком и другими млекопитающими?

1.2. Белков – в несколько раз больше, чем генов

Да, и здесь – очередная неожиданность: количество известных белков оказалось в несколько раз больше, чем количество подсчитанных генов! Приходится заключить, что

- количество белков значительно преувеличено или (и)
- прежняя догма «**1 ген – 1 белок**» не отражает действительность.

Скорее всего, верно и то, и другое.

Первая возможность ставит большую и сложную задачу по «переучёту» всех белков. Эта задача является предметом *протеомики*¹ (ср. с термином *геномика*²) – соответствующей области молекулярной биологии. Но, как теперь уже ясно, и от старой догмы тоже надо отказываться. Есть несколько способов того, как считывание одного гена может приводить к образованию серии разных белков:

– на уровне самого гена – его можно начинать считывать с разных «рамок», т.е. с первого, со второго или с третьего нуклеотида – и тогда смысл последующей информации будет совершенно различным; можно даже считывать ген в разных направлениях (!);

– на уровне пре-мРНК – в ходе её созревания (процессинга) могут образовываться различные по длине и составу зрелые мРНК;

– на уровне пре-протеина – пептидная цепь, сходящая с рибосом, нередко разрезается на несколько более мелких белков и пептидов, – да ещё несколькими способами, что может давать до десятка разных продуктов; кроме того, возможны разные виды модификации одной и той же пептидной цепи.

1.3. Функция значительной части ДНК неизвестна

Наконец, оказалось, что кодирующие части (экзоны) всех генов вместе составляют у человека лишь 1% его ядерной ДНК! Если приплюсовать сюда все интроны, а также все спейсеры³ (типа промоторов и энхансеров), то наберётся 5% ДНК. А функция прочих 95% ДНК, как уже отмечалось, остаётся неизвестной.

Получается, гены человека – не просто малочисленны (что было зафиксировано выше), но и представляют собой редкие находки в своей собственной ДНК! Этот результат произвёл самое сильное впечатление. И поскольку считалось, что ДНК должна лишь кодировать белки и для этого – транскрибироваться, то нетранскрибируемые 95% ДНК были признаны просто «генетическим мусором» и названы «лишней», «избыточной», «эгоистической» и т.п. ДНК. С другой стороны, это казалось очень странным: кем бы ни был человек – венцом эволюции или Божьим творением, – в любом из этих качеств ему было как-то не к лицу иметь 95% «мусора» в своей ДНК.

Поэтому вскоре по окончании проекта «Геном человека» был запущен следующий международный проект – «ENCODe» (от «**Encyclopedia of DNA Elements**»), призванный перепроверить и скорректировать результаты первого.

Проверили, скорректировали – причём радикально. Было объявлено, что доля используемой, т.е. участвующей в транскрипции или её регуляции, ДНК составляет **80%** (тогда как несколькими годами раньше она не дотягивала и до 5%)! Правда, по мнению ряда комментаторов, на самом деле эта доля – не больше 20–50%. А «80%» возникли под влиянием методического приёма, когда определялось только, возможно ли на тестируемом участке ДНК инициировать транскрипцию, – без учёта того, не обрывается ли вскоре эта «транскрипция» и используются ли её продукты⁴. Следовательно, общепринятой оценки количества т.н. «избыточной» ДНК у человека до сих пор нет. И пока – больше данных за то, что эта ДНК значительно преобладает по своей общей протяжённости над всей совокупностью генов или, по крайней мере, не уступает ей в данном отношении.

А мы сейчас попробуем оценить эту загадочную величину (долю «избыточной», или «неизвестной» ДНК) путём несложного расчёта.

2. Теоретическая оценка доли «неизвестной» ДНК в ядерной ДНК человека

Всего в гаплоидном наборе ДНК человека – $3,2 \times 10^9$ нуклеотидных пар. Один процент отсюда – $3,2 \times 10^7$ нукл. пар. Такова, по результатам проекта «Геном человека», общая длина **экзонов**⁵ всех генов ($N_{\text{код}}$).

¹ Протеомика – наука, основным предметом изучения которой являются белки, их функции и взаимодействия в живых организмах, в том числе, – в человеческом. Основная задача протеомики – количественный анализ экспрессии белков в клетках в зависимости от их типа, состояния или влияния внешних условий (Anderson N.L., Anderson N.G. "Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words." *Electrophoresis* 19.11 (1998): 1853–1861. DOI:10.1002/elps.1150191103). Протеомика осуществляет сравнительный анализ больших групп белков – от всех белков, вовлеченных в тот или иной биологический процесс (Engholm-Keller K, Larsen M.R. "Technologies and challenges in large-scale phosphoproteomic." *Proteomics* 13.6 (2013): 910–931. DOI:10.1002/pmic.201200484) до полного протеома (всей совокупности белков организма, производимых клеткой, тканью или организмом в определённый период времени). (Прим. ред.).

² Геномика – раздел молекулярной генетики, посвящённый изучению генома и генов живых организмов. (Прим. ред.).

³ Спейсеры (англ. Spacer – «разделитель») – участки нетранскрибируемой ДНК, расположенные между тандемно повторяющимися генами, например, генами рибосомальной РНК у эукариот. Их функция, вероятнее всего, заключается в обеспечении высокого уровня транскрипции в связанных генах. В более узком значении термин «спейсер» употребляется для обозначения разделительной ДНК между тандемно располагающимися копиями генов рРНК. (Прим. ред.).

⁴ Слегка преувеличили [Электронный ресурс] // Лента.ру. 2012. 18 сент. Режим доступа: <http://lenta.ru/articles/2012/09/18/encode/>.

⁵ Экзон (от английского ex[press]ion – выражение, выразительность) – участок гена (ДНК) эукариот, несущий генетическую информацию, кодирующую синтез продукта гена (белка). Соответствующие экзону участки ДНК, в отличие от интронов, полностью представлены в молекуле информационной РНК, кодирующей первичную структуру белка. По мнению некото-

Количество генов ($n_{ген}$) – в районе 30 тысяч. Примем, для удобства расчёта, эту величину за 32 тысячи ($3,2 \times 10^4$). Тогда в экзонах **1 гена** в среднем

$$N_{код} / n_{ген} = 1000 \text{ нуклеотидных пар,}$$

а кодируемая ими полипептидная цепь содержит втрое меньшее количество аминокислотных остатков, т.е. в среднем **333 остатка АК** (аминокислот).

Известно, что средняя масса одного аминокислотного остатка – 110 Да (дальтон)¹. В итоге, средняя молекулярная масса белков – около 37 000 Да. Таков результат, напомним, если исходить из того, что на экзоны приходится 1 % всей ядерной ДНК. А если увеличить эту оценку в 10 раз (до 10%), то при том же числе генов средняя молекулярная масса белков окажется равной 370 000 Да.

Из биохимии известно, что бывают белки с массой и меньше 37 000 Да, и с массой выше 370 000 Да. Но практически несомненно, что **средняя молекулярная масса белков** ($M_{ср}$) не выходит за пределы интервала, ограниченного данными величинами. Это зафиксировано в верхней строке табл. 1.

Таблица 1

Примерные интервальные оценки ряда сопряжённых параметров

Средняя молекулярная масса всех белков организма	37 000 Да < $M_{ср}$ « 370 000 Да					
Доля кодирующих отделов ДНК (экзонов) от всей ядерной ДНК	1 %	<	$\zeta_{код}$	<<	10 %	>
Доля «известной» ДНК (экзоны + интроны + промоторы + энхансеры) от всей ядерной ДНК	5 %	<	$\zeta_{изв}$	<<	50 %	>
Доля «неизвестной» ДНК от всей ядерной ДНК	95 %	>	$\zeta_{неизв}$	>>	50 %	>

Причём реальное значение $M_{ср}$ находится гораздо ближе к левой границе приведённого интервала, чем к правой. Ведь, как мы видели, даже такой большой и сложный белок, как р53, содержит 392 аминокислотных остатка, что примерно соответствует массе в 43 000 Да.

Значит, и **общая доля всех экзонов** ($\zeta_{код}$) не выходит за пределы интервала от 1 до 10% (вторая строка таблицы), поскольку именно из этих значений мы получили границы интервала для $M_{ср}$. Опять-таки, по результатам проекта «Геном человека», **общая доля «известной» ДНК** ($\zeta_{изв}$) за счёт интронов и спейсеров (промоторов, энхансеров и т.п.) не более чем в 5 раз, превосходит долю экзонов ($\zeta_{код}$). Примем этот множитель справедливым независимо от конкретного значения $\zeta_{код}$. Это даёт третью строку в табл. 1.

И, наконец, теперь нетрудно получить четвёртый интервал – для **доли «неизвестной» ДНК** ($\zeta_{неизв}$). Эта доля оказывается не менее 50%, а реально она гораздо ближе к верхней границе последнего интервала (95%), что легко прослеживается при последовательном переходе от первой строки таблицы к четвёртой. Отсюда и получается, что «неизвестная» ДНК, действительно, составляет значительную, даже большую, часть ядерной ДНК человека.

Разумеется, это во многом грубые прикидки. Тем не менее, они имеют в своей основе два факта, которые объективно ограничивают долю кодирующих участков ДНК: во-первых, малое количество генов – теперь почти никто не сомневается, что оно в пределах 30 тысяч; во-вторых, отнюдь не беспредельную среднюю массу белков организма.

3. Что известно про «неизвестную» ДНК?

Вообще говоря, кое-какие сведения о «неизвестной» ДНК имеются². Например, обычно её описывают как, в основном, **повторяющуюся** ДНК. Тем не менее, существуют два осложняющих обстоятельства. Во-первых, об очень значительном сегменте хромосомной ДНК – порядка 40% (все данные здесь и ниже приводятся по результатам проекта «Геном человека») – так вот, о значительном сегменте пока вообще нечего сказать – даже то, состоит ли он из повторяющихся последовательностей или нет, – поскольку данный сегмент, пребывая всё время в составе гетерохроматина³, остался неизученным. Во-вторых, простое знание структуры повторяющихся участков ДНК (около 56% всей ДНК) почти никак не приближает нас к пониманию функции этих участков. Об этом свидетельствует подробная табл. 2. Информации в ней – достаточно много; тем не менее, о функции повторов она ничего не сообщает. Ну, исключая, конечно, теломерные⁴ повторы, которые изучены вдоль и поперёк, но составляют лишь 0,03% хромосомной ДНК.

Всё же просмотрим бегло эту таблицу.

Видно, что повторяющиеся последовательности в ДНК делятся на два типа: *диффузные* (диспергированные) и *тандемные*.

Диффузные повторы расположены поодиночке и составляют 45% всей ДНК. Среди них, в свою очередь, различают 4 вида: длинные, короткие, транспозонные⁵ и ретровирусные. При этом транспозонные последовательности ДНК – по-видимому, «подарок» эукариотам от прокариотов, а ретровирусные, соответственно, от ретровирусов.

рых исследователей экзоны соответствуют доменам (структурно автономным областям) в белке и являются первичными генетическими единицами, перекombинация которых приводит к возникновению в ходе эволюции новых генов и соответственно новых белков. Экзоны чередуются в структуре гена с другими фрагментами – интронами. (Прим. ред.).

¹ Мушкамбаров Н.Н. Указ. соч.

² Тарантул В.З. Указ. соч.

³ Гетерохроматин – участки хроматина, находящиеся в течение клеточного цикла в конденсированном (компактном) состоянии. Особенностью гетерохроматиновой ДНК является крайне низкая транскрибируемость. (Прим. ред.).

⁴ Теломеры (от др.-греч. *τέλος* – конец и *μέρος* – часть) – концевые участки хромосом. Теломерные участки хромосом характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами и выполняют защитную функцию. (Прим. ред.).

⁵ Транспозоны (англ. *transposable element, transposon*) – участки ДНК организмов, способные к передвижению (транспозиции) и размножению в пределах генома. Транспозоны также известны под названием «прыгающие гены» и являются примерами мобильных генетических элементов. (Прим. ред.).

Таблица 2

«Неизвестная» повторяющаяся и совсем неизвестная ДНК

Типы повторов	Разновидности повторов		Средняя длина повтора	Кол-во в геноме	Доля от всей ДНК
ДИФФУЗНЫЕ (диспергированные) повторы 45% генома	1) Длинные диспергированные повторы (семейство LINE) – находятся повсеместно в хромосомах		800 н.п.	840 000	21 %
	2) Короткие диспергированные повторы (в т.ч. семейство Alu)		280 н.п.	1,5 млн	13 %
	3) ДНК-транспозоны	Появились в результате внедрения части бактериальной ДНК в геном эукариота	320 н.п.	300 000	3 %
			Способность этих повторов к «прыжкам» в геноме используется при формировании генов иммуноглобулинов		
4) Ретровирусные ДНК	А эти отделы ДНК – следствие обратной транскрипции РНК ретровирусов	570 н.п.	450 000	8 %	
ТАНДЕМНЫЕ повторы 11 % генома	1) Сателлитные ДНК (это части обычной хромосомной ДНК)	Сосредоточены в центромерных, прицентромерных и прителомерных областях ДНК	Длина (N_i) и кол-во повторов в сателлите (P_i), а также кол-во сателлитов данного вида (S_i) весьма переменны, но все вместе они составляют $\sum N_i P_i S_i$ – около 11 % всей ДНК.		
	Похоже, имеется 6 видов сателлитной ДНК. Сателлиты одного вида содержатся в нескольких, во многих или даже во всех (α -сателлиты) хромосомах		При этом произведение $P_i S_i$ (кол-во копий того или иного повтора) варьирует от нескольких сотен до миллиона		
	2) Теломерная ДНК. Образуя петлю и связываясь с белками шелтеринами, препятствует слипанию хромосом друг с другом		Повтор – 6 нуклеотидных пар	Кол-во повторов в тандеме – 3500	Доля от всей ДНК – 0,03%
		Кол-во тандемов (теломер) в гаплоидном геноме – 46			
ДНК с ещё невыясненной структурой – примерно 40% генома (всей хромосомной ДНК).					

Как известно, ретровирусы – это РНК-содержащие вирусы, кодирующие в своём геноме обратную транскриптазу. Данный фермент, открытие которого произвело чуть ли не революцию в молекулярной биологии (поскольку нарушило гегемонию основной её догмы: ДНК → РНК → белок) образует на вирусной РНК как на матрице цепь ДНК (что и представляет собой обратную транскрипцию). А получившаяся двухцепочечная ДНК встраивается в хромосомную ДНК хозяина. И вот такие явные «следы» ретровирусов составляют 8% всей нашей ДНК.

Транспозоны же – особые подвижные элементы в ДНК бактерий, способные менять своё положение в геноме, т.е. перепрыгивать парами (захватывая и заключённый между ними фрагмент ДНК) из одного места молекулы в другое место той же или иной молекулы. Это, очевидно, является одним из эффективных механизмов генетической изменчивости. Запрыгнули транспозоны когда-то и в ДНК эукариот, что помогло последним решить проблему кодирования антител против огромного множества всевозможных антигенов. И теперь 300 000 таких элементов составляют 3% ДНК человека.

Однако, как полагают, и другие диффузные повторяющиеся последовательности ДНК – и длинные, и короткие – имеют то же происхождение. Возможно, это прежние ретровирусные ДНК, встроенные в геном, многократно умножившиеся в числе (что обозначается термином «амплификация») и с помощью транспозонов рассеявшиеся по всевозможным участкам всех хромосом. Просто последующая эволюция стёрла с них какие-то характерные черты и ретровирусов, и транспозонов. В частности, теперь они «успокоились» и сами по геному уже не прыгают. Возможно, потому, что приспособлены Природой выполнять новые ответственные функции, с которыми такая лёгкость в «поведении» никак несовместима.

Ну, и надо заметить, что этим «повторам» свойственна определённая переменность. Т.е., например, все 1,5 млн коротких «повторов» вовсе не содержат по 280 н.п. в одной и той же последовательности. Нет, они составляют достаточно большую совокупность существенно отличающихся по длине и численности подсемейств, в пределах которых лишь и можно говорить о тождественности их представителей.

Тандемные повторы – второй тип «избыточной» ДНК. Кроме уже упоминавшихся теломерных повторов, это ещё т.н. сателлитная ДНК. Прежде полагали, что это дополнительные небольшие молекулы ДНК, находящиеся в хромосомах наряду с обычными гигантскими молекулами ДНК. Теперь их рассматривают как части всё тех же хромосомных ДНК.

Сателлитные последовательности подразделяют минимум на 6 видов, из которых одни присутствуют лишь в строго определённых хромосомах (шести, десяти, шестнадцати), а другие – во всех. Преимущественная локализация – обширные области ДНК в районе центромер и медиальной теломер, т.е. в центральных и периферических отделах хромосом. Сателлитом считается одна такая область ДНК в составе хромосомы; при этом хромосома может содержать несколько сателлитов. В каждом сателлите несколько раз повторяется одна и та же последовательность, о чём и говорит термин «тандемные повторы». С учётом всех хромосом, где содержится сателлит данного типа, в геноме присутствует от нескольких сотен до миллиона копий соответствующей последовательности.

На все сателлиты приходится целых 11% ядерной ДНК.

Вот и всё. Такова, в общих чертах, информация о значительной, если не большей, части ДНК человека. Она, к сожалению, не приблизила нас к пониманию роли данной ДНК. Остаётся выдвигать разные гипотезы.

4. «Нулевая» гипотеза

Проще всего та точка зрения, которую мы обозначим как «нулевую» гипотезу и которая состоит в распространённом мнении, что вся эта «избыточная» ДНК никакой функции не выполняет. Т.е., по существу, совокупность повторов – это гигантский паразит, гигантский вирус, выпестованный эволюцией для человека и чуть ли не с любовью, но без малейшей пользы, переносимый из родительских клеток в дочерние, из поколения в поколение.

Нам это кажется маловероятным. Произведённый в своё время системный анализ метаболизма показал, как «трепетно» относилась эволюция к каждому джоулю энергии, выбирая такие метаболические пути и схемы реакций, где потери энергии были бы минимальными¹.

На этом фоне воспроизведение балластной ДНК в каждой клетке организма представляется просто невыносимым расточительством материальных и энергетических ресурсов.

Можно было бы спросить: а разве это не отвечает первому тезису нашей концепции «АНЕРЕМ»²⁷, согласно которому «жизнь есть способ автокаталитического умножения ДНК в природе»? Ведь тут как раз, вроде бы, это и происходит. Причём какая ДНК накапливается в природе – кодирующая или некодирующая, балластная или функционирующая, – не указано.

Не совсем так. В комментарии к тезису там же было написано: «Организм – это усовершенствованная в эволюции биомашина, предназначенная для эффективного сохранения и умножения содержащегося в нём генома (набора ДНК) с последующим эффективным же распространением его копий в окружающей среде». Так вот, в условиях острейшей конкуренции «биомашин» каждая «буква» генома должна способствовать эффективности сохранения, умножения и распространения этого генома. Если же более половины генома ровно ничему не способствует, то шансы заключающей его «биомашин» выжить в конкурентной борьбе кажутся призрачными.

5. Гипотеза о структурообразующей функции «избыточной» ДНК

Вторая гипотеза – более правдоподобна. Можно вспомнить, что в случае белков, особенно ферментов, – коллизия, сходная с той, что мы наблюдаем в ДНК.

В активный центр фермента входит лишь несколько аминокислотных остатков – из нескольких десятков, а то и сотен остатков аминокислот (АК) всей полипептидной цепи. Но никто не утверждает, что остальные остатки АК – лишние, балластные, эгоистичные, мусорные и т.д.

Есть понимание, что лишь благодаря всем этим остаткам формируется трёхмерная структура, которая сближает те самые 5–6 АК в активный центр. А кроме того, образует всевозможные другие центры – для взаимодействия с регуляторами, соседними мономерами и т.д. Короче, всё то, что можно видеть, скажем, на примере такого системного белка, как р53³.

Нечто подобное может быть и в случае ДНК. О третичной структуре нуклеиновых кислот обычно вспоминают, лишь говоря о тРНК. Но и ДНК тоже определённым (даже строго определённым) способом расположена в трёхмерном пространстве. Причём, как уже упоминалось, третичная структура ДНК во многом задаётся связанными с ней белками. И от этого решающим образом зависит функционирование генов. А для формирования трёхмерной структуры ДНК требуется много избыточных (т.е. некодирующих) последовательностей нуклеотидных пар.

Конечно, обычно именно это и имеют в виду, говоря об энхансерах и «прочих» спейсерах. Но достаточно ли данных участков ДНК для выполнения обсуждаемой функции?

Возможно, что и не достаточно. И что без всех других некодирующих отделов ДНК все необходимые нюансы трёхмерной структуры ДНК (в том числе в разных состояниях «упаковки» хромосом) воссозданы быть не могут.

Не исключено, что так и есть. Но без решения остаётся другая проблема. Заключающаяся в парадоксе, что на уровне большинства генов, белков, клеток и даже тканей мы почти неразличимы со многими другими организмами – в первую очередь, конечно, с млекопитающими. И, тем не менее, разительно от них отличаемся. Это заставляет выдвинуть ещё одну гипотезу о функции «избыточной» ДНК. Которая (гипотеза) связывает межвидовые различия как раз с этой самой «ненужной», «мусорной» и т.п. ДНК.

6. Гипотеза о кодировании видовых размеров органов: постановка вопроса

Основанием для такой гипотезы служит следующее.

Во-первых, имеется корреляция между количеством «избыточной» ДНК и сложностью организма. Так, у бактерий ничего «лишнего» в ДНК нет. А затем, по мере эволюционного развития, «избыточная» ДНК появляется, накапливается и достигает максимума у человека.

Во-вторых, видовые различия у животных в явном виде обнаруживаются лишь на уровне органов, и важнейшим критерием являются их (органов) размеры – абсолютные и относительные. А эти размеры, очевидно, зависят от количества делений соответствующих стволовых клеток в ходе внутриутробного и последующего развития.

Особенно демонстративна такая связь в случае нервной системы – и конкретно головного мозга:

– от количества делений стволовых нейрогенных клеток зависит размер формирующегося головного мозга,

– от соотношения с количеством делений стволовых клеток прочих органов – **относительная масса мозга** на килограмм тела.

И хотя далеко не все готовы видеть в этом параметре корень ключевых отличий человека от других животных, тем не менее, у человека относительная масса мозга значительно больше, чем у кого бы то ни было – в

¹ Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ: В 3 т. М.: Химия, 1988. 1020 с.

² Мушкамбаров Н.Н. Геронтология in polemiko. М.: МИА, 2011. 430 с.

³ Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. 2-е изд. М.: МИА, 2007. 540 с.

том числе китов и дельфинов, которых нередко приводят в качестве обладателей самого большого мозга.

Заметим: сама по себе абсолютная масса мозга ещё ни о чём не говорит. Потому что, например, при общей массе тела в 30 тонн (как у некоторых китов) требуется огромное количество моторных нейронов в спинном и головном мозгу, которые придают тому и другому рекордную массу, но никак не определяют интеллект.

Итак, имеются два посыла – о том, что положение вида на эволюционном древе тем выше,

– чем выше доля «избыточной» ДНК в геноме,

– чем выше в процессе развития организма относительное количество делений стволовых нейрогенных клеток (по сравнению с таковым у прочих стволовых клеток).

Остаётся связать эти послы вместе – и мы получим следующую гипотезу: **«избыточная» ДНК кодирует количество делений различных стволовых клеток развивающегося организма, а тем самым определяет абсолютные и относительные размеры всех органов во взрослом состоянии.**

И теперь надо «только» представить, как конкретно это могло бы быть.

Вот, например, так.

В стволовых клетках любого типа имеется, по крайней мере, один ген, который

а) включается в каждом очередном поколении этих (и только этих) клеток,

б) абсолютно необходим для прохождения этими клетками интерфазы клеточного цикла и вступления в митоз,

в) связан со строго определённым количеством повторов ($N_{повт}$) «избыточной» ДНК (той же либо другой хромосомы),

г) при каждом своём включении и (или) выключении расходует каким-то способом часть этих повторов (N_1)

д) и поэтому включается лишь столько раз ($N_{повт}/N_1$), сколько позволяет исходный запас повторов. Тем самым задаётся и число делений данного вида стволовых клеток.

Чем можно объяснить, что при включении или выключении рассматриваемого гена расходуются некоторое количество повторов? Здесь возможны варианты. Один из них связан с тем, что включение данного гена происходит в телофазе заканчивающегося митоза, т.е. осуществляется путём деконденсации соответствующей части хромосомы, а выключение происходит в профазе следующего митоза, т.е. путём конденсации хромосомы.

Но и то, и другое – сложные физико-химические процессы; в частности, при конденсации должна резко увеличиваться энтропия. Так что не исключено, что **часть находящихся рядом повторов** (хотя бы даже из другой хромосомы) **облегчает конденсацию либо деконденсацию** – например, путём собственного тотального **метиличивания**, создающего гидрофобную среду в районе физико-химического перехода. Такое метилирование выводит повторы «из игры»: в следующий раз они уже не смогут связаться с тем же участком хромосомы и подвергнуться новому тотальному метилированию. Так что речь идёт не о физической потере повторов в каждом клеточном цикле, а о переходе их в неиспользуемое состояние.

В линии же половых клеток на определённой стадии созревания, а также вскоре после оплодотворения происходит тотальное деметилирование¹, и в новом организме повторы вновь будут способны выполнять рассмотренную функцию.

7. Гипотеза о кодировании видовых размеров органов: интроспекция

До сих пор мы говорили лишь об одном гене и лишь об одной группе стволовых клеток. Расширим эти представления. Образно говоря, в обширных пространствах «избыточной» ДНК ядра любой клетки существует «департамент по делам нервных клеток», «департамент по делам гепатоцитов» и т.д. – для каждого дифферона организма.

ДНК-повторы каждого «департамента» сопряжены с ключевыми генами (одним или несколькими) соответствующего дифферона, образуя своего рода «ЗАО» («закрытые акционерные общества»). Причём из всего этого хозяйства в стволовых клетках какого-либо дифферона, естественно, функционируют только такое «ЗАО»: ключевой ген и сопряжённый с ним «департамент» ДНК-повторов именно данного дифферона. На остальные («неключевые») гены, тоже функционирующие в стволовых клетках, вышеизложенное мы пока не распространяем, т.е. в «ЗАО» с ДНК-повторами эти гены не объединяем, хотя и не исключаем такой возможности.

В настоящий же момент мы допускаем, что повторы «избыточной» ДНК «обслуживают», как сказано, только ключевые (для определения числа делений стволовых клеток) гены каждого дифферона. Может быть, эти гены занимают в структуре хромосом какие-то особые места – такие, что именно для данных генов требуется участие в их деконденсации и (или) конденсации группы повторов ДНК. Кроме того, заметим, что в организации «ЗАО», т.е. комплексов «ключевой ген–департамент ДНК-повторов», должны быть особенности в зависимости от того, к дифферону каких клеток они относятся³ – постмитотических, условно постмитотических и митотических⁴.

Исходный запас повторов в «департаментах» **постмитотических** клеток (нейронов, кардиомиоцитов) ограничен. Его величина определяет количество делений в этих дифферонах, а тем самым – общее число соответствующих клеток и размер органов (мозга и сердца) по достижении взрослого состояния.

В «департаментах» **условно постмитотических** клеток (типа гепатоцитов), возможно, имеется, кроме ос-

¹ Там же.

² Гепатоциты – клетки паренхимы печени у человека и животных. Составляют от 60% до 80% массы печени. (Прим. ред.)

³ Митоз (др.-греч. *μίτος* – нить) – непрямоe деление клетки, наиболее распространенный способ репродукции эукариотических клеток. По способности к делению все клетки взрослого организма (кроме спермато- или ооцитов) подразделяются на 3 типа: а) митотические, т.е. постоянно делящиеся клетки (многие клетки базального слоя эпителия, гемопоэтические клетки начальных стадий созревания, сперматогонии и некоторые другие клетки); б) условно постмитотические – неделяющиеся клетки, сохранившие способность к делению при действии определенных стимулов. Чаще всего деления возобновляются при регенерации соответствующего органа или ткани. Сюда относятся клетки печени, а также стволовые клетки костных, скелетных мышечных и некоторых других тканей; в) постмитотические клетки – неделяющиеся клетки, окончательно потерявшие способность делиться (клетки всех слоев эпидермиса кожи, кроме базального; нервные клетки, клетки сердечной мышцы, симпласты (волокна) скелетных мышц). (Прим. ред.)

⁴ Кузнецов С.Л., Мушкваров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 2-е изд. М.: МИА, 2012. 630 с.

нового ограниченного запаса повторов, ещё и дополнительный. Первый опять определяет размеры органа (в частности, печени), а второй обеспечивает деления клеток при регенерации.

Наконец, в «департаментах», ответственных за деления **митотических** клеток, запасы повторов могут быть на один-два порядка больше, чем в предыдущих случаях, и это позволяет данным клеткам делиться в течение всей жизни организма.

Ещё раз хотим подчеркнуть: все эти «ЗАО» с их ключевыми генами и «департаментами» ДНК-повторов находятся в ядре каждой клетки, но функционируют из них лишь единицы – да и то только в делящихся стволовых клетках. А в чём тогда, с позиций этой гипотезы, состоит механизм опухолевого перерождения? Он – в том, что в результате неких мутаций деление клетки перестаёт сопрягаться с расходом повторов ДНК соответствующего «департамента».

Выше мы предположили, что расход повторов связан с их тотальным метилированием. А при опухолевом перерождении происходит тотальное деметилирование ДНК¹. Так что, поучаствовав в очередном клеточном цикле в качестве «упаковщиков» или «распаковщиков» своего «подопечного» гена, метилированные повторы сразу деметилируются и могут быть использованы снова.

Всё очень логично и красиво. Ещё хорошо бы этому быть справедливым.

Сделаем также следующее замечание. Нетрудно видеть определённую аналогию нашей гипотезы с теломерной теорией старения А.М. Оловникова (ещё в первой редакции), которую мы в своё время детально разобрали и раскритиковали². Но точно так же можно видеть целый ряд принципиальных отличий:

- 1) здесь речь идёт не обо всём онтогенезе, а только о периоде *развития*;
- 2) от количества делений клеток зависит не продолжительность жизни, а *размеры* (абсолютные и относительные) развивающегося *органа*;
- 3) причём, в первую очередь рассматриваются деления предшественников *постмитотических* клеток (которые в теломерной теории вообще не упоминались);
- 4) в качестве расходимых повторяющихся последовательностей ДНК постулируются не теломеры хромосом, а множество иных повторов, своей численностью определяющие (кодирующие!) сложность организма,
- 5) счёт делений ведётся не по количеству репликаций всей ДНК, а по количеству *конденсаций* (или деконденсаций) определённых генов.

И, наконец, ещё одно отличие предложенной гипотезы от теломерной теории: она (гипотеза) не сулит мгновенного решения всех-всех проблем человечества – в геронтологии, онкологии и даже в косметологии.

Таблица 3

Вопросы, затронутые в гипотезе о кодировании размеров органов, и возможные ответы на них

Вопросы Ответы	О роли «избыточной» ДНК	О различиях между видами	О программе развития
1) Простейший ответ	Это лишняя, «мусорная» ДНК	Одноимённые гены животных разных видов всё-таки имеют мелкие, но важные отличия	Развитие происходит без программы: происходящие процессы сами ведут к постепенному изменению состояния организма
2) Более сложный ответ	Эта ДНК выполняет структурообразующую функцию	Главное – различие в содержании некодирующей ДНК. Отсюда – разные абсолютные и относительные размеры органов	Нет, связь между продуктами одних генов и активностью других генов – это элементы программы развития
3) Ответ с позиций гипотезы о кодировании видовых размеров органов	Эта ДНК определяет количество делений стволовых клеток всех типов		«Избыточная» ДНК дополняет вышеуказанные элементы программы, определяя конечные размеры развивающихся органов

8. Смежные вопросы и другие точки зрения на них (табл. 3)

Обсуждая вопрос о роли «избыточной» ДНК, мы волей-неволей коснулись ещё двух интригующих вопросов. Один из них: что же всё-таки, в первую очередь, отличает виды животных друг от друга – разные гены или разные размеры некодирующей ДНК? И каким образом происходит развитие организма? – Если, как принято считать, по программе, то, что она из себя представляет и где записана – только в самих генах или в каком-то «приложении» к ним – например, в «избыточной» части ДНК?

Только что изложенная гипотеза о кодировании размеров органов даёт на все три вопроса (начиная с роли «избыточной» ДНК) свои ответы. Но имеются и другие точки зрения, о которых для полноты картины надо хотя бы кратко упомянуть.

По первому вопросу (о роли «избыточной» ДНК) все возможные ответы тоже уже даны и подробно рассмотрены. На второй вопрос (о природе различий между видами), как минимум, девяносто девять из ста опрошенных скажут, что гены у особей разного вида, хотя и похожи, но в каких-то деталях, конечно, отличны. И именно **совокупность** этих **небольших, но многочисленных деталей** и создаёт **отличительные черты вида**. Но, скорее всего, и сотый опрошенный скажет то же самое.

В нашей же гипотезе, ещё не получившей широкого распространения, почётная ответственность определять контуры и вообще геометрию органов и целого организма, возложена не на гены, а на некодирующие последовательности ДНК.

И, наконец, вопрос вопросов: **как происходит развитие организма?** Как из одной-единственной клетки (зиготы) постепенно образуется зародыш (морула, бластула, гастрюла³ и т.д.), в котором клетки уже начинают

¹ Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология.

² Мушкамбаров Н.Н. Геронтология in polemiko. Глава I.

³ Стадии эмбрионального развития зародыша. Морула (лат. morula – шелковица) – стадия раннего эмбрионального развития зародыша, которая начинается с завершением дробления зиготы. Клетки морулы делятся гомобластически. После нескольких

различаться между собой, совершать сложнейшие перемещения, а через какое-то время вдруг представать перед наблюдателем единым живым организмом, всё более похожим на те организмы, чьи половые клетки объединились в исходную зиготу?

Вроде бы ясно: развитие идёт по чёткой программе, отработанной для того или иного вида сотнями тысяч, а то и миллионами лет. Но что понимать под программой, где она записана и как записана, – тут никакой ясности нет. Вплоть до того, что иные вообще начинают отрицать наличие программы как таковой или приходить к весьма экзотическим умозаключениям.

Так, один автор (Ю.С. Назаренко¹) считает, что программа должны содержать координаты положения в организме каждой клетки. А их у взрослого человека – порядка 10^{14} . Между тем в гаплоидном геноме человека – всего $3,2 \times 10^9$ нуклеотидных пар. Т.е., несмотря на огромную длину всех этих молекул ДНК, её (даже такой длины) совершенно не хватает для кодирования хотя бы местоположения всех без исключения клеток организма, не говоря обо всём другом. Но поскольку, по мнению автора, без такой детальной программы никак не обойтись, он делает вывод, что программа находится *вне организма – в виде некоего энергетического сгустка в невидимом для нас параллельном пространстве*. Правда, в чём принцип кодирования информации в этом сгустке, к сожалению, не поясняется.

Другой автор (П.П. Гаряев²) ещё с 1985 г. утверждает, что ДНК функционирует вовсе не так (или не только так), как это принято считать. По его мнению:

– хромосомная ДНК, подобно лазеру, **излучает когерентные** (т.е. имеющие одинаковую частоту) электромагнитные **волны**;

– волны же, испускаемые всеми хромосомами всех клеток организма, объединяются в единое поле, формируя изменяющуюся со временем **голограмму** данного организма;

– эта голограмма и определяет развёртывание со временем пространственной структуры – в частности, развитие эмбриона.

И здесь тоже почти всё остаётся неясным: например, как создаваемая хромосомами голограмма влияет на эти же самые хромосомы и модулирует их экспрессию. А пояснения автора только усиливают недоумение: *«...содержащие атомы металлов жидкокристаллические слои ДНК хромосомного аппарата также можно рассматривать как фрактальную среду накопления локализованных фотонов, создающую когерентный континуум с квантово-нелокально распределённой поляризационно-радиоволновой гено-информацией»*.

9. Программа развития и место в ней ДНК-повторов

Надо думать, на самом деле в хромосомах нет сплошного «текста» программы развития, какой обычно пишут программисты. Но функцию программы выполняет огромное количество связей вида:

– *продукт гена А, достигая определённой концентрации, включает в клетке ген В;*

– *продукт гена В при определённых условиях (температуре, критической концентрации фактора Х и т.п.) выключает ген А и включает ген С,...*

– *а продукт того же гена В при наличии фактора Y включает ген D... (и т.д.).*

Эти связи установились в ходе эволюции и приводят не только к изменению состояния клеток, но и увеличению их разнообразия. Другое дело, что за этими изменениями могут следовать физико-химические процессы, прямо не «прописанные» в связях, но которые, ввиду их полезности для организма, и привели к сохранению в эволюции соответствующих связей. Мы имеем в виду

– разнообразные примеры самосборки разных структур,

– перемещение клеток под действием создающихся сил поверхностного натяжения или градиентов концентрации разных факторов (а также многое другое).

Мы думаем, многие согласятся с таким представлением процесса развития.

Можно было бы объяснить при этом различие результатов такого процесса у животных разных видов, не привлекая «избыточную» ДНК? В принципе, **можно**. Если вновь исходить из того, что при всей схожести генов какие-то различия между ними есть. Особенно важны в таком случае различия регуляторных генов.

Благодаря этим различиям, будут отличаться критические концентрации тех веществ (продуктов каких-либо генов, внешних факторов), которые инициируют включение или выключение генов.

Допустим, продукт гена А (вещество *a*), накапливаясь в течение стадии I, вызывает активацию гена В, что означает переход к стадии II. Так вот, если у животных одного вида [$a_{\text{крит}}$] (критическая концентрация вещества *a*) выше, чем у животных другого вида, то для достижения такой концентрации потребуется больше времени, стадия I будет протекать дольше, и за это время зародыш вырастет больше, чем во втором случае. Т.е. можно объяснить различие размеров органов и тела в целом, исходя из свойств самих генов (а также промоторов и энхансеров).

Наша гипотеза, не отрицая значения этих нюансов (разной чувствительности генов к регуляторам), во главу угла ставит количество делений стволовых клеток и связывает его с исходными запасами ДНК-повторов.

Это, во-первых, более чётко объясняет конечные размеры органов и тела, а во-вторых, придаёт смысл существованию «избыточной» ДНК.

В заключение приведём цитату из недавно обнаруженной нами статьи Л.И. Корочкина³, которая удивит

делений клетки зародыша формируют шаровидную структуру, напоминающий ягоду шелковицы. Бластула (зародышевый пузырь, бластосфера) – многоклеточный зародыш, имеющий однослойное строение (один слой клеток), стадия в развитии зародыша, которую проходят яйца большинства животных – окончательный результат процесса дробления яйца. Гастрюла (новолат. gastrula, от др.-греч. γαστήρ – желудок, чрево) – стадия зародышевого развития многоклеточных животных, следующая за бластулой. Отличительной особенностью гастрюлы является образование т.н. зародышевых пластов (слоёв) клеток. (Прим. ред.).

¹ Назаренко Ю.С. Человек больше своего тела [Электронный ресурс] // Samlib.ru. 04.05.2013. Режим доступа: http://samlib.ru/n/nazarenko_j_s/humanbody.shtml.

² Гаряев П.П. Волновой геном. М.: РАН, Общественная польза, 1994. 279 с.

³ Корочкин Л.И. Что такое стволовые клетки? // Природа. 2005. № 6. С. 3–11.

тельным образом соответствует нашим теоретическим построениям: «Возможно, определенную регулирующую роль в дифференцировке стволовых клеток играют короткие повторяющиеся последовательности, микро- или минисателлитные. Так, О.В. Подгорная (Санкт-Петербург) обнаружила наличие белков, специфическое связывание которых с тандемными повторами определяет особенности трехмерной организации хроматина. Как известно, от этой организации зависит специфика работы генов. Значит, состояние системы повторяющихся последовательностей (их недорепликация, диминуция или гиперрепликация) может играть важную роль в дифференцировке стволовых клеток».

Обращаем внимание на два ключевых совпадения:

– первое касается роли повторяющихся последовательностей ДНК в регуляции дифференцировки стволовых клеток,

– второе – то, что данный механизм реализуется через структурные изменения хромосом.

Статья Л.И. Корочкина написана в 2005 г. Мы, не зная приведенных в ней сведений, пришли к своей гипотезе чисто теоретическим путём через 8 лет. Дело, конечно, не в приоритете: мы на него не претендуем. Дело в том, что этот случай в очередной раз показывает: **даже в биологии чисто теоретический анализ** (которому, между прочим, посвящены наши основные монографии) **может продвигать нас на пути познания в правильном направлении.**

Подождем, посмотрим, что ещё скажут по поводу «избыточной» ДНК экспериментаторы. Мы надеемся – но не столько на полное подтверждение своих заключений (которые далеко не исчерпываются приведенной цитатой), сколько на то, что эти фантазии подвигнут ещё кого-то из исследователей на тот неожиданный эксперимент, который и выявит Истину. Какой бы она ни была.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаряев П.П. Волновой геном. М.: РАН, Общественная польза, 1994. 279 с.
2. Количество генов человека сократилось вдвое [Электронный ресурс] // Мембрана: Люди. Идеи. Технологии. 2004. 21 октября. Режим доступа: <http://www.membrana.ru/particle/7718>.
3. Корочкин Л.И. Что такое стволовые клетки? // Природа. 2005. № 6. С. 3–11.
4. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. 2-е изд. М.: МИА, 2012. 630 с.
5. Мушкамбаров Н.Н. Аналитическая биохимия: В 3 т. М.: Экспедитор, 1996. 1300 с.
6. Мушкамбаров Н.Н. Геронтология in polemico. М.: МИА, 2011. 430 с.
7. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ: В 3 т. М.: Химия, 1988. 1020 с.
8. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. 2-е изд. М.: МИА, 2007. 540 с.
9. Назаренко Ю.С. Человек больше своего тела [Электронный ресурс] // Samlib.ru. 04.05.2013. Режим доступа: http://samlib.ru/n/nazarenko_j_s/humanbody.shtml.
10. Подгорная О.И. Блеск и нищета программы «Геном человека». [Электронный ресурс] // Землянин. 2005. Режим доступа: http://zemljanin.narod.ru/vipysk1/Podgornaja_01.htm
11. Слегка преувеличили [Электронный ресурс] // Лента.ру. 2012. 18 сент. Режим доступа: <http://lenta.ru/articles/2012/09/18/encode/>
12. Тарантул В.З. Геном человека: энциклопедия, написанная четырьмя буквами. М.: Языки славянской культуры, 2003. 396 с.
13. Arnone M.I., Davidson E.H. "The Hardwiring of Development: Organization and Function of Genomic Regulatory Systems." *Development* 124.10 (1997): 1851–1864.
14. Banath J.P., Banuelos C.A., Klokov D., MacPhail S.M., Lansdorp P.M., Olive P.L. "Explanation for Excessive DNA Single-Strand Breaks and Endogenous Repair Foci in Pluripotent Mouse Embryonic Stem Cells." *Experimental Cell Research* 315.8 (2009): 1505–1520.
15. Birney E. "The Making of ENCODE: Lessons for Big-Data Projects." *Nature* 489.7414 (2012): 49–51.
16. Collins F.S., Morgan M., Patrinos A. "The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology." *Science* 300.5617 (2003): 286–290.
17. ENCODE Project Consortium. "The ENCODE (ENCyclopedia of DNA Elements) Project." *Science* 306.5696 (2004): 636–640.
18. Greenwood M.J., Lansdorp P.M. "Telomeres, Telomerase, and Hematopoietic Stem Cell Biology." *Archives of Medical Research* 34.6 (2003): 489–495.
19. Hiyama E., Hiyama K. "Telomere and Telomerase in Stem Cells." *British Journal of Cancer* 96.7 (2007): 1020–1024.
20. Meshorer E., Misteli T. "Chromatin in Pluripotent Embryonic Stem Cells and Differentiation." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7.7 (2006): 540–546.
21. Qu H., Fang X. "A Brief Review on the Human Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) Project." *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 11.3 (2013): 135–141.
22. Shlien A., Tabori U., Marshall C.R., Pienkowska M., Feuk L., Novokmet A., Nanda S., Druker H., Scherer S.W., Malkin D. "Excessive Genomic DNA Copy Number Variation in the Li-Fraumeni Cancer Predisposition Syndrome." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105.32 (2008): 11264–11269.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Мушкамбаров, Н. Н. «Неизвестная» ДНК эукариот, или Что делает человека человеком / Н.Н. Мушкамбаров // *Пространство и Время*. — 2014. — № 3(17). — С. 283—291. Стационарный сетевой адрес: 2226-7271progr_st3-17.2014.102