

ЭПИГЕНЕТИКА ЕВРЕЙСКОГО НАРОДА

Борис Фукс

О терминах: генетика это всё о генах в нити ДНК. 2 метра нити ДНК находятся в каждом ядре каждой клетки человека. Гены — это отрезки нити ДНК разной длины. Их 20-24 тысячи. Вся работа сделана до 4 года 21 века. После этого появилась эпигенетика. Это отдельный механизм, который управляет активностью генов. Откуда взялся этот механизм. Он закодирован в генах. Совокупность генов-геном создает эпигенетику, которая распоряжается самими генами-геномом. Сложная система. Одна важнейшая деталь. Эпигенетический механизм реагирует на внешнюю среду и эта реакция в какой-то мере адекватна. Отсюда более или менее адекватное и наследуемое управление генами.

Группа учёных провела масштабные исследования, которые доказали генетическое родство всех евреев и показали их отличия от других наций. Три основные группы еврейского народа – ашкенази, мизрахи (восточные евреи) и сефарды – имеют сходные генетические признаки, выделяющие их из остальной мировой популяции.

Масштабные исследования **еврейского генома** провели **доктор Гиль Ацмон, Эдвард Бернс** из Медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна, **Гарри Острер** с медицинского факультета Нью-Йоркского университета, **Эйтан Фридман** из израильского медицинского центра "Тель а-Шомер" и **Дорон Бехар**, израильский эксперт.

Проделана колоссальная работа. Они изучили генетические образцы евреев из 14 стран мира и сравнили их с генами представителей 69 других народов. При этом анализ имел целью выявление характерных мутаций и различий геномов. Выводы генетиков показывают, что большинство евреев – потомки древнего населения Израиля и других территорий, расположенных в восточной части Средиземного моря, так называемой "Земли Израильской" (эта область исторически известная как Левант).

Однако нашлись люди, которые как генетик Eran Elhaï из университета в Шеффилде в 2016 опроверг учёных, описавших такие различия. Он обвинил их в следовании политической, в частности, сионистской ангажированности. А в 2017 году в новой статье он вовсе назвал их шарлатанами. Этот автор не объясняет почему эти генетически неразличимые евреи получают в избытке Нобелевские премии и смогли на плохом различимом под лупой участке планеты создать государство передовых технологий, а окружающие «генетически подобные им народы» не смогли. Почти два десятилетия бурно развивается новая область генетики эпигенетика – показавшая во-первых, что она управляет генами, во-вторых, что передача наследственной информации возможна без изменения последовательности букв-нуклеотидов в ДНК, и в-третьих – эпигенетический механизм адекватно реагирует на воздействие среды обитания, меняя руководство активностями генов.

Процитируем Мартинсона (2014) и Мура (2015):

«Трансгенерационное эпигенетическое наследование – это передача информации от одного поколения к следующему (т.е. передача родитель-ребёнок), которое влияет на черты потомства без изменения первичной структуры ДНК (т.е. последовательности нуклеотидов) – другими словами, эпигенетически». Что же передается эпигенетически? Это структурные шаблоны, например, ориентация и архитектура цитоскелетных структур, ресничек и жгутиков и т.д. Это хроматиновые метки, когда метильные или ацетильные группы связываются с ДНК генов или с белками гистонами, на которые намотаны гены, тем самым изменяя картины экспрессии генов у потомства. Наконец это небольшие цепи РНК которые препятствуют транскрипции ДНК или трансляции мРНК т.е. прочтению каких-то генов у потомства. Эпигенетика показывает, что гены могут включаться и выключаться результате изменений в окружающей среде.

Основной документ еврейской религии Танах появился около 2,5 тысяч лет тому назад. Позднее наступила жизнь евреев в рассеянии. Она сопровождалась постоянной жесткой конкуренцией с аборигенами, периодами жестоких преследований евреев и даже погромами в странах обитания. Это было время непрекращающегося интенсивного эпигенетического давления, опосредованного через постоянные сильные отрицательные эмоции и страх и лишь иногда через ярко позитивные эмоции, на их организмы с появлением эпигенетических TAGов на определенных генах. Тэгами называются метильные группы, соединённые с генами и ацетильные группы, соединённые с белками гистонами. Даже если TAG и передавались только через одно-два поколения, непрерывность эпигенетического давления вела к их постоянному возобновлению в геномах евреев. В этом мы видим секрет выживания еврейского народа в течение двух с половиной тысячелетий. Еврейская эпигенетика постоянно воспроизводилась неблагоприятной внешней средой и еврейской религией. Это предположение, по существу, снимает трудную проблему прозелитов и принявших иудаизм. В течение 2-3 поколений эпигенетический прессинг и браки с евреями делают из прозелита еврея. Приведём два примера эпигенетической наследственности. Она есть не только у евреев. Есть свидетельства того, что последствия голландской голодной зимы 1944 года повлияли на внуков женщин, которые были беременны во время голода. Yehuda R. (2016) исследовала метилирование цитозина внутри гена, кодирующего белок (FKBP5). Были сделаны измерения у выживших в Холокосте (n = 32), их взрослого потомства (n = 22) и демографически сопоставимых контрольных родителей (n = 8) и их потомства (n = 9). Цитозин-фосфат-гуаниновые сайты были выбраны для анализа, исходя из их пространственной близости к элементам реакции интрона 7 гена глюкокортикоидов. Холокост оказал влияние на метилирование гена FKBP5, которое наблюдалось и у родителей, и у их потомков. Это первая демонстрация ассоциации родительской психологической травмы с эпигенетическими изменениями, как у родителей, так и у потомства.

Непрерывное чтение Торы могло оказывать двоякое эпигенетическое влияние: во-первых, эффект непрерывной тренировки памяти и, во-вторых, объяснение роли высшей силы – бога – в судьбе еврейского народа. Последнее, впрочем, оказало благоприятное воздействие на прогресс и судьбу человечества вплоть до нашего времени. Имеется в виду, например доминирование альтруистической тенденции (десять заповедей), трудная, но позитивная история христианства – такие события как реформация – протестантизм – и наконец создание современной западной цивилизации. Трудно представить какое невероятное количество изобретений и открытий сделано в Европе и северной Америке. От простой мясорубки и посудомоечной машины до скоростного лифта и лунных ракет. **Они изменили жизнь всего человечества.** Это не сделала ни 5-тысячелетняя китайская культура, ни гордящаяся особой духовностью тысячелетняя российская культура, ни полуторамиллиардная Индия. Это сделали Европа и Америка, благодаря особому социальному климату (благодаря свободе, благодаря свободному предпринимательству), а не благодаря особым свойствам людей. Вертолёт, телевизор и Гугл сделали российские люди в Америке, а не в России. В последней энциклике католическая религия в лице Папы Франциска, по существу, признала роль еврейской религии в создании этого социального климата. Но и сегодня в мире и у самих евреев нет понимания роли еврейского народа в этой эволюции. Скажем с горечью западная Европа переживает сегодня самый плохой период в её истории, похожий на период Римской империи 2-5 веков. Вопрос: возможна ли вторая Реконкиста? Но это за пределами нашей темы сегодня.

Зададим вопрос, какие гены могли оказаться мишенью для эпигенетического давления? Наверно, в числе многих также те, которые в наибольшей степени способствовали выживанию еврейского народа. Такие гены безотносительно к эпигенезу названы Gregory Cochran с соавт., (2005). Авторы уделяют особое внимание генам,

связанным с «еврейскими» sphingolipid storage diseases: Tay-Sachs, Gaucher, Niemann-Pick and mucopolipidosis type IV (MLIV). Гомозиготы по генам этих болезней не выживают кроме гомозигот с болезнью Gaucher, но и у этих людей большие проблемы со здоровьем. Частота «мутаций соответствующих генов» у евреев намного выше, чем в европейской популяции.

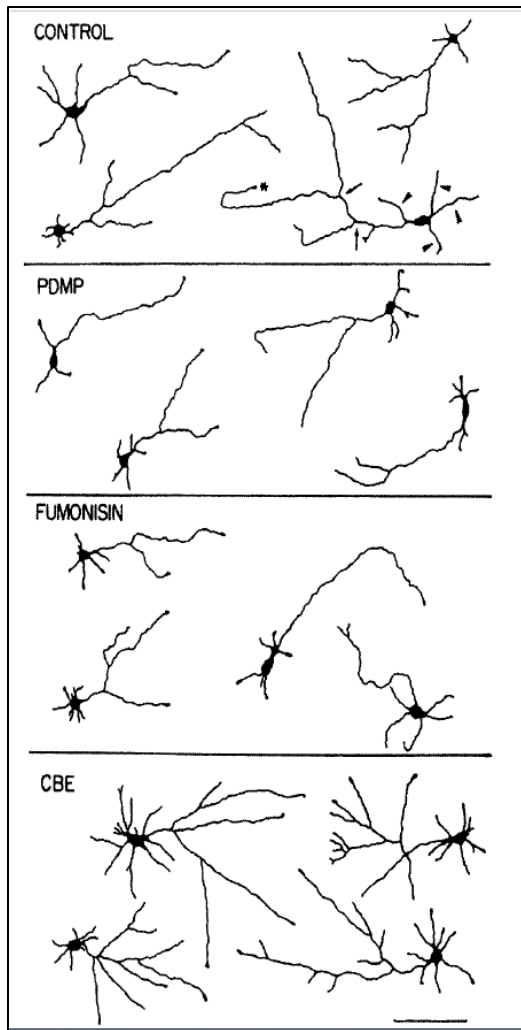


Рис. 1. В нижней части рисунка демонстрируется бурный рост аксонов под влиянием гликофинголипидного активатора.

Такая возможность продемонстрирована в работе Schwarz A1, Rapaport E, Hirschberg K, Futerman AH, 1995). Приведем картинку из этой статьи.



Рис. 2. 15-я пара хромосом: HEXA-ген повреждён в обеих хромосомах. Болезнь Тэй-Сакса. Смерть в раннем возрасте от избытка ганглиозида GM₂



Рис. 3. 15-я пара хромосом: HEXA-ген повреждён в одной хромосоме. Болезни Тэй-Сакса нет. Так как работает один ген, есть избыток ганглиозида GM₂, который стимулирует рост отростков нервных клеток.

Много сделано по HEXA гену при болезни Tay-Sachs. Болезнь Tay-Sachs обусловлена мутациями HEXA гена на 15 хромосоме. HEXA ген состоит примерно из 35,000 пар оснований и имеет 14 экзонов (экзон - это часть гена, которая реализуется при синтезе белка). Описаны 100 мутаций этого гена. Ген кодирует subunit alpha, фермента beta-hexosaminidase, который осуществляет гидролиз одного из гликофинголипидов ганглиозида GM₂. Выход из строя этого гена и фермента ведёт к накоплению ганглиозида GM₂ в тканях и ранней гибели ребёнка у гетерозигот т.е. у людей с повреждённым HEXA геном в одной из двух гомологичных хромосом активность фермента понижена и должно быть повышено содержание ганглиозида GM₂. При этом заболевание не проявляется в активной форме. Нет такого количества ганглиозида как при повреждении гена в обеих хромосомах, что ведёт к ранней смерти. А как работает всё же избыток ганглиозида GM₂?

Установлено что количество GM₂ у больных с двумя повреждёнными хромосомами, т.е. у гомозигот, увеличено в 100-1000 раз. Примем, что у гетерозигот с одной повреждённой хромосомой активность фермента позволяет, чтобы количество GM₂ превышало нормальный уровень менее чем в 100 раз, но все же было достаточно высоким чтобы активировать рост аксонов и дендритов – отростков нервных клеток. Избыточная наработка ганглиозидов у таких людей может активировать рост и ветвление аксонов и дендритов в их мозге.

Далее речь пойдёт уже не о мутации HEXA гена, а об эпигенетической модификации, усиливающей активность двух других энзимов и в результате об

увеличении содержания в мозге, в частности, ганглиозида GM₂. Эпигенетическая активация синтеза гликофинго-липидов в мозге – предмет ряда недавних углублённых исследований. Здесь следует достаточно сложная молекулярная генетика. Попробуем упростить её изложение с помощью рисунков.

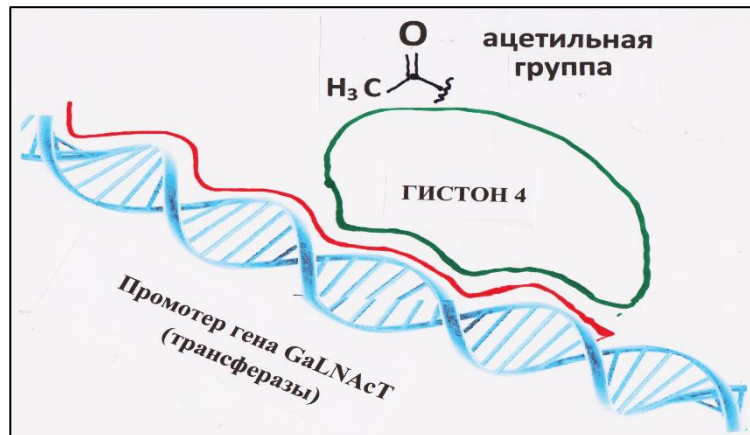


Рис. 4. Присоединение ацетильной группы к белку гистону ведёт к синтезу mRNA (красная линия) на гене фермента трансферазы и затем к синтезу самого фермента, который участвует в синтезе ганглиозидов.

В мозге взрослых мышей, 5'- проксимальный регион промотора гена GalNAcT – «Голова Гена» – показал самое высокое обогащение белка гистона 4, к которому присоединена ацетильная группа (AcH₄). Селективная концентрация белка гистона, соединённого с метильной группой (H3K27me₃) также была обнаружена в другом месте гена. Как показывают авторы (Yi-Tzang Tsai and Robert K. Yu (2014). 5'- проксимальная область двух генов N-acetylgalactosaminyltransferase I (GalNAcT; B4galnt1) и sialyltransferase II (ST-II; St8sia1) может быть главной мишенью эпигенетической регуляции с помощью модификации гистонов. И далее Yutaka Itokazu и соавт. (2017) установили, что количество ганглиозидов в мозге резко повышается в результате специфической экспрессии генов гликозилтрансферазы. Авторы впервые продемонстрировали, что ацетилирование гистонов гликозилтрансферазных генов в мозге мыши ведёт к экспрессии ганглиозида. Они также обнаружили, что уже новосозданный ядерный ганглиозид GM₁ связывается с ацетилированными гистонами на промоторах двух генов GalNAcT, и NeuroD1 в дифференцированных нейронах. Wu, G. с соавторами ещё в 1995 году показали, что такой GM₁ стимулирует рост нейритов – отростков нервных клеток.

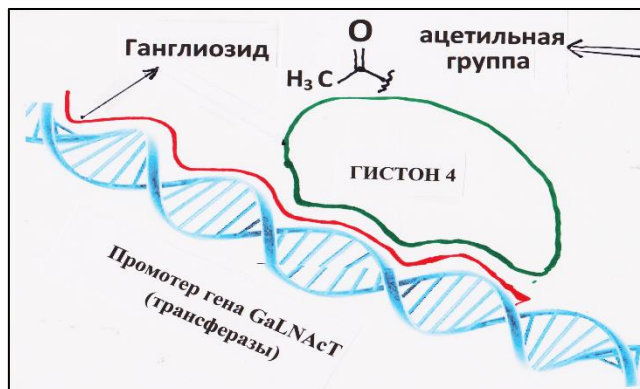


Рис. 5. Стрелкой показан конечный этап процесса, который следует за присоединением ацетильной группы к белку-гистону.

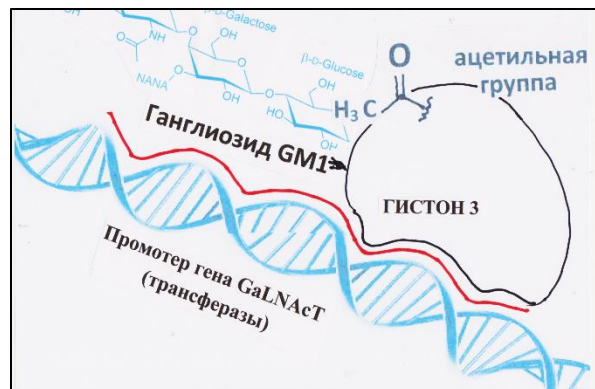


Рис. 6. Присоединение ганглиозида к ацетилированному гистону стимулирует на конечном этапе процесс роста отростков нервных клеток в мозге.

Итак, к чему мы пришли? Ацетилирование гистонов на генах трансфераз приводило к синтезу ганглиозидов, а ганглиозиды вели к росту нейритов-нервных отростков даже в зрелых нервных клетках. Далее утверждается, что дифференцировка нервных клеток и их отростков из стволовых клеток осуществляется, в частности, посредством эпигенетической активации синтеза ганглиозидов. Таким образом, реализуется в деталях идея Schwarz A1 et al. (1995) об особой роли ганглиозидов в создании нейрональных конструкций якобы для продвинутого интеллекта.

Отсюда следует предположение, пока что только предположение, что эпигенетически обусловленный выраженный синтез ганглиозидов и как результат рост аксонов и дендритов ведёт к повышению интеллекта человека. Тем не менее пока нет прямых данных о зависимости интеллекта индивидуального человека от длины аксонов и количества дендритов в мозге.

Делались попытки связать выраженный рост аксонов с улучшением памяти на лабораторных животных. Inokuchi J. (2009) использовал аналог церамид PDMP. Было обнаружено, что он может регулировать рост нейритов и формирование функционального синапса посредством активации синтеза ганглиозидов GM₃, GD₃ и GQ_{1b}. Повторное лечение церамидом, после ишемии у крыс, снижало у них дефицит пространственной памяти. Simmons с соавт. (2017) показали, что стимулирование роста дендритов и аксонов у взрослых мышей ведёт к образованию новых связей и функций.

В заключение заметим, что высокая частота рецессивных носителей дефектного HEXA гена – 3% – создаёт условия, при которых у трёх с лишним процентов ашкенази возможна активация синтеза ганглиозидов и как следствие активация роста аксонов и дендритов. Однако у 96% Ашкенази эпигенетическое давление внешней среды и как результат постоянная активация ферментов N-acetylgalactosaminyltransferase I (GalNAcT; B4galnt1) и sialyltransferase II (ST-II; St8sial1) может давать такой же эффект. Эти гипотезы могут быть проверены сегодня. Вероятно, евреи отличаются от неевреев функциональной конфигурацией генома, т.е. иным распределением активностей генов. Это было обусловлено постоянной неблагоприятной внешней средой и наряду с этим постоянным изучением однажды сформулированных важных религиозных документов. По сути, еврейский народ способствует эпигенетическому воспроизведению себя самого в каждом новом поколении.

Источники

1. Behar DM0020 (2010). The genome-wide structure of the Jewish people, *Nature* 466 (7303):238-42.
2. Berel B (2010). The revelation of the Bible and molecular genetics of altruism, St. Petersburg, *Retro Publ.*, 239 pp. (in Russian and English).
3. Cochran G, Hardy J, Harpending H (2005), Natural history of Ashkenazi intelligence, Cambridge University Press, *J. Biosoc. Sci.* 38(5):659-693 (first published online 2005), 1-35.
4. Elhaik E, (2016). In Search of the Jüdische Typus: A Proposed Benchmark to Test the Genetic Basis of Jewishness Challenges Notions of "Jewish Biomarkers", *Frontiers in Genetics*; 7:141.
5. Elhaik E, (2017). Editorial: Population Genetics of Worldwide Jewish People, *Frontiers in Genetics*, 8:101.
6. Fuks B.B. (2013). Programming genes in brain and problem of social behavior of human, *Bulletin of Siberian Medicine*, 12, 2, pp. 275-283.
7. Fuks B. (2018). Epigenetics of the Jewish people. *International Journal of Current Science and Technology*, Vol.6, Issue 6(a) pp. 599-603.
8. Fuks B. (2018). Genetic and Epigenetic Programming of Human Social Psychology and Behavior, *International Journal of Current Science and Technology*, Vol. 6, Issue 2 (A), pp. 551-558.
9. Hammer MF, Behar DM, Karafet TM, Mendez FL, Hallmark B, Erez T, (2009). Extended Y-chromosome haplotypes resolve multiple and unique lineages of the Jewish priesthood. *Hum. Genet.* 126, 707-717. 10.1007/s00439-009-0727-5.

10. Heard E, Martienssen RA (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *The Cell* 157 (1): 95-109.
11. Inokuchi J, (2009). Neurotrophic and neuroprotective actions of an enhancer of ganglioside biosynthesis. *Int. Rev. Neurobiol.*; 85:319-36.
12. Moore D.S. (2015). *The Developing Genome. Oxford University Press*, ISBN 978-0-19-992234-5.
13. Ostrer H, Skorecki K (2013) The population genetics of the Jewish people, *Human Genetics*, (2013) Feb, 132(2):119-127; Published online 2012, Oct 10.
14. Schwarz A, Rapaport E, Hirschberg K, Futerman AH (1995). A Regulatory role for sphingolipids in neuronal growth. Inhibition of sphingolipid synthesis and degradation have opposite effects on axonal branching, *J. Biol. Chem.* May 5; 270(18):10990-8.
15. Simmons AB, Bloomsburg SJ, Sukeena JM, Miller CJ, Ortega-Burgos Y, Borghuis BG, Fuerst PG (2017). DSCAM-mediated control of dendritic and axonal outgrowth and tiling enforces arbor inhibits synaptic plasticity, *Proc. Natl. Acad. Sci, USA.* Nov. 21;114(47).
16. Simmons D. (2008). Epigenetic influence and disease, *Nature Education* 1 (1): 6.
17. Tzang TT, Yu RK (2014). Epigenetic activation of mouse ganglioside synthase genes, *Journal of Neurochemistry*, 128, 101-110.
18. Wu G, Lu ZH, Ledeen RW (1995). Induced and Spontaneous Neuritogenesis Are Associated with Enhanced Expression of Ganglioside GM1 in the Nuclear Membrane. *The Journal of Neuroscience*, 15 (5): 3739-3746.
19. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F, Binder EB (2016). Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on Methylation FKBP5, *Biol Psychiatry*, Sep 1; 80 (5): 372-80.
20. Yutaka Itokazu, Yi-Tzang Tsai, and Robert K. Yu (2017). Epigenetic regulation of ganglioside expression in neural stem cells and neuronal cells *Glycoconj J.* Dec; 34(6): 749–756.