

REGULATION OF GENE
ACTIVITY DRIVEN
BY CHEMICAL
MODIFICATION
(METHYLATION) OF DNA

V. A. GVOZDEV

The mechanism of the parental imprinting phenomenon in mammals is considered, which is based on reversal changes of gene activity caused by DNA methylation or demethylation. The pattern of gene methylations may depend on their paternal or maternal origin and results in active or, on the other hand, inactive state of a gene.

Рассмотрена роль метилирования ДНК в явлении геномного родительского импринтинга у млекопитающих, которое основано на обратимом изменении активности генов, обусловленном процессами метилирования/деметиляции ДНК. Характер метилирования данного гена может определяться его материнским или отцовским происхождением и соответствует активному или, напротив, репрессированному состоянию гена.

**РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ
ГЕНОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ
ХИМИЧЕСКОЙ
МОДИФИКАЦИЕЙ
(МЕТИЛИРОВАНИЕМ) ДНК**

В. А. ГВОЗДЕВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

В процессе развития многоклеточных организмов меняется активность генов — одни гены до поры до времени неактивны (репрессированы), тогда как другие активны в раннем развитии, но инактивируются позднее. Наблюдаемые изменения активности генов лежат в основе клеточной дифференцировки [1]. Обратимые изменения активности генов в процессе индивидуального развития организма, не связанные с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, но приводящие к сохранению неактивного или активного состояния генов в ряду клеточных поколений, называют эпигенетическими. Самостоятельный интерес представляет исследование тех эпигенетических изменений геновой активности, которые могут наследоваться при размножении особей, в последующих поколениях. Неактивное состояние гена может быть обусловлено особой компактной структурой хроматина (гетерохроматина), которая образуется в результате взаимодействия ДНК со специфическими хромосомными белками [2]. В некоторых случаях образование такой структуры хроматина объясняют метилированием ДНК и, напротив, деметилирование ДНК может сопровождаться активацией гена. Метилирование представляет собой временную химическую модификацию нуклеотидной последовательности без нарушения кодирующей способности ДНК. В этом случае обратимое метилирование рассматривается как эпимутация в отличие от мутации, вызываемой нуклеотидными заменами, нехваткой участка гена или, наконец, вставкой нуклеотидов, включая такой случай, как внедрение подвижного элемента [3].

Метилирование ДНК осуществляется главным образом в результате обратимой химической модификации азотистого основания — цитозина (С), что приводит к присоединению метильной группы к углероду, расположенному в положении 5 пиримидинового кольца (рис. 1). Особую роль метилирование ДНК играет в развитии позвоночных. Метилирование катализируется ферментом — ДНК-метилтрансферазой. При присоединении фермента к ДНК

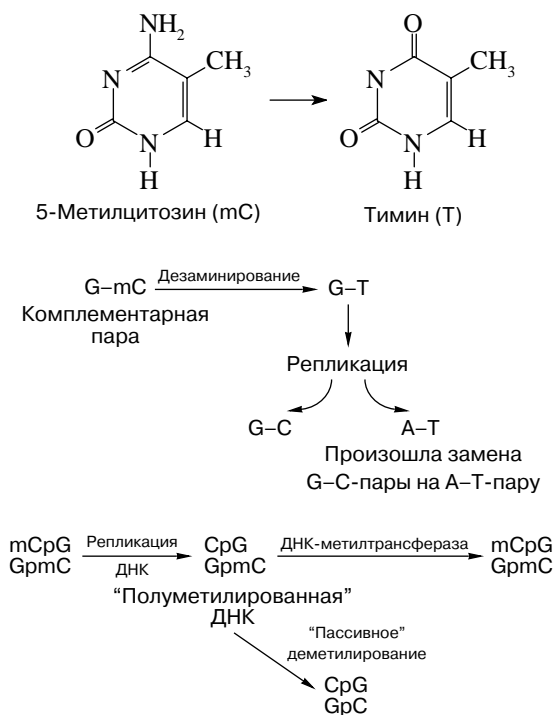


Рис. 1. Метилирование ДНК, 5-метилцитозин (mC) и его дезаминирование, приводящее к нуклеотидным заменам. p – остаток фосфорной кислоты. Репликация ДНК при отсутствии ДНК-метилтрансферазы приведет к “пассивному” деметилированию

водородные связи цитозина с комплементарным основанием гуанина (G) в двухнитевой ДНК разрываются и метильная группа присоединяется к цитозину, находящемуся в момент метилирования вне двойной спирали ДНК. Затем 5-метилцитозин возвращается на место цитозина напротив гуанина, водородные связи между метилированным цитозином и гуанином восстанавливаются. Цитозин метилируется в том случае, если рядом с ним находится гуанин (G) в сочетании CpG, где p – остаток фосфорной кислоты, связывающийся с сахарными остатками с образованием сахарофосфатного остова ДНК [4]. После репликации метилированной ДНК новообразованная цепь не будет метилированной, такую ДНК назовем полуметилированной (рис. 1). Полуметилированная ДНК – это субстрат для ДНК-метилтрансферазы, которая метилирует C, комплементарный G в новообразованной цепи ДНК. Таким образом, если отдельные C, соседствующие с G в родительской ДНК, уже метилированы, то метилированы будут и C в комплементарной, вновь синтезированной цепи ДНК. В результате благодаря способности метилтрансферазы узнавать полуметилированные районы ДНК рисунок распределения метилированных оснований будет автоматически

поддерживаться при репликации ДНК в процессе клеточных делений.

Для каких целей служит метилирование в организме? Установлено, что нормальное развитие млекопитающих невозможно без метилирования. Если направленно инактивировать, разрушить ген, ответственный у мышей за образование ДНК-метилтрансферазы, то развитие эмбриона приостанавливается на ранних стадиях. В то же время наличие в ДНК 5-метилцитозина (mC) опасно для организма, поскольку он может спонтанно дезаминироваться, превращаясь в тимин (рис. 1). В таком случае при репликации ДНК против T встанет A и в результате G-C-пара превратится в A-T-пару. Таким образом, изменится кодирующая последовательность нуклеотидов в гене и функции белка, кодируемого этим геном, могут быть нарушены. Другими словами, дезаминирование 5-метилцитозина может привести к мутации, вредной для организма. Если же дезаминируется неметилированный цитозин, то последний превращается в урацил, после чего специальные ферменты репарации устраняют урацил из ДНК и вставляют на их место снова тот же цитозин. Мутация возникает только после дезаминирования mC. Тем не менее, несмотря на грозную опасность метилирования, оно сохраняется в эволюции позвоночных, но, как будет видно, поддерживается естественным отбором.

ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ

Потенциально метилируемые остатки C в соседстве с G (CpG), встречающиеся по длине гена, обычно метилированы. В геномах млекопитающих последовательности CpG представлены неравномерно: обнаруживаются участки, где такие последовательности сгруппированы, образуя так называемые CpG-островки. Эти островки занимают около одной тысячи нуклеотидных пар ДНК. Островки чаще встречаются в районах промоторов генов позвоночных, распространяясь в область начала гена (рис. 2). С промоторной областью связываются регуляторные белки, обеспечивающие активную транскрипцию гена [5]. Островки могут быть в значительной степени метилированы, что сопровождается инактивацией гена. По-видимому, метилирование ДНК препятствует взаимодействию регуляторных белков (факторов транскрипции) с промотором. Метилирование ДНК способствует привлечению к району промотора белков, подавляющих транскрипцию. Степень репрессии активности гена пропорциональна плотности метилирования цитозинов на условную единицу длины ДНК.

Однако в отдельных случаях метилирование может препятствовать взаимодействию участка ДНК с репрессорными белками, подавляющими активность гена и конкурирующими за связывание ДНК с белками, обеспечивающими транскрипцию гена. Так, например, метилирование района интрона

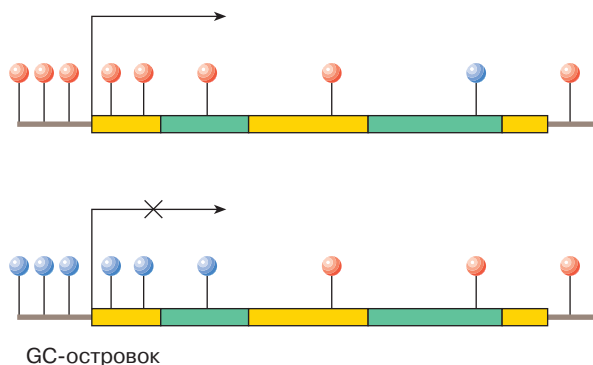


Рис. 2. Профиль метилирования по длине гена. Стрелка показывает направление транскрипции гена, перечеркнутая крестиком стрелка указывает на инактивацию метилированного гена. Красные кружки обозначают цитозин, синие – 5-метилцитозин. Желтыми прямоугольниками указаны экзоны гена, зелеными – интроны (об интронах и экзонах см. [8])

может обеспечить активность гена. В этом нет ничего удивительного, поскольку в интронах могут располагаться усилители (энхансеры) транскрипции, с которыми взаимодействуют факторы транскрипции, в свою очередь контактирующие с РНК-полимеразой [5]. В таком случае метилирование района интрона может препятствовать взаимодействию с белками- репрессорами.

РОДИТЕЛЬСКИЙ ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

Итак, отдельным генам свойствен определенный рисунок распределения метилированных остатков цитозина, которые располагаются в основном в промоторной области. Этот рисунок может автоматически поддерживаться после каждого акта редупликации ДНК, то есть сохраняться в ряду клеточных поколений делящихся клеток благодаря активности ДНК-метилтрансферазы, узнающей полуметилированные участки ДНК после репликации. Оказалось, что рисунок метилирования гена, регистрируемый в соматических клетках млекопитающих, стирается в процессе образования зародышевой ткани и гамет. В некоторых случаях специфичный рисунок метилирования устанавливается вновь уже при образовании гамет: один характерен для гена в сперматозоиде, а другой – для гомологичного (аллельного) гена в яйцеклетке.

Во многих других случаях для аллельных генов, унаследованных от отца и матери, соответствующий рисунок метилирования устанавливается позднее, на ранних стадиях развития эмбриона. Оказывается, например, что ген, пришедший от отца, сильнее метилирован и неактивен, тогда как гомологичный материнский ген активно транскрибируется. В этом случае говорят о наличии родительского импринтинга (от англ. imprint – оставлять отпечаток, след,

запечатлевать). Понятие импринтинга широко используется в психологии и социальных науках для описания способности фиксировать в памяти особенности воздействий на организм, связанные, например, с родительским влиянием. Импринтинг генов наблюдается и у человека. Механизм импринтинга активно исследуют на модельных объектах, например у мышей. Следует иметь в виду, что импринтингу подвергается относительно небольшое число генов млекопитающих – около 0,1% из 50–70 тысяч имеющихся, среди них идентифицировано около двадцати генов. Наличие импринтинга выявляется у человека в результате анализа семейных наследственных болезней. Представим себе, что носители мутантного варианта (аллеля) гена, подвергающегося импринтингу, гетерозиготны по мутации. Примем также, что метилирование (инактивация) наблюдается для гена, наследуемого от отца. В таком случае попадание отцовского мутантного аллеля потомку не будет замечено (ген импринтирован и неактивен), поскольку необходимую функцию будет исполнять неметилированный материнский ген, импринтированный на активность (рис. 3). Если же мутантный ген будет получен от матери, то у гетерозиготы aA^* болезнь проявится, поскольку отцовский нормальный (не мутантный) аллель будет нести отцовский импринтинг – гиперметилирование, – сопровождающийся инактивацией гена.

Наследование болезни при отсутствии родительского импринтинга

	Гаметы (мать)	
	A	a
Гаметы (отец)	A	AA
	a	aA
		aa

Проявление болезни

Случай отцовского импринтинга (инактивация гена)

	Гаметы (мать)	
	A	a
Гаметы (отец)	A*	A*A
	a	Aa
		aA*
		aa

Проявление болезни

Рис. 3. Генетический анализ наследственных болезней, выявляющий явление наследственного импринтинга: A – нормальный аллель гена, a – мутантный рецессивный аллель. Показаны генотипы (сочетания генов) в потомстве. Импринтинг, сопровождающийся метилированием и инактивацией гена, показан звездочкой

Только специальный генетический анализ позволит выявить различия в генотипах особей aA^* и aa , страдающих заболеванием. К числу болезней человека, обусловленных мутациями в импринтированных генах, относятся заболевания нервной системы, сопровождающиеся аномальным поведением.

Выяснилось, что импринтированные гены как у человека, так и мыши в некоторых случаях находятся сравнительно недалеко друг от друга, расстояния между ними могут составлять около 100 тыс. нуклеотидных пар, но в целом импринтинг охватит протяженный участок хромосомы. Изучение метилирования при хромосомных перестройках также привело к заключению, что в хромосомах имеются районы, регулирующие метилирование в генах, расположенных на расстоянии сотен тысяч нуклеотидных пар от предполагаемого центра распространения импринтинга. Этот вывод основан на обнаружении изменений метилирования генов при хромосомных перестройках (рис. 4, а). Действительно, при взаимном обмене участками хромосом 1 и 2 начинают метилироваться гены X и Y хромосомы 2, перемещенные к центру распространения метилирования и инактивации генов в хромосоме 1.

ВОЛНЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

ДНК-метилтрансфераза поддерживает неизменным рисунок распределения 5-метилцитозина по ДНК в процессе циклов репликации. Однако рисунок метилирования может стираться при образовании зародышевой ткани — яичников и семенников, а затем вновь формироваться в зрелых гаметах или в процессе раннего развития эмбриона. Возможно, что деметилирование ДНК может осуществляться пассивно: после репликации полуметилированная ДНК (метилированная лишь в одной цепи) не будет превращаться в полностью метилированную (см. рис. 1) из-за неполной активности метилазы. Тогда после следующего цикла репликации ДНК возникнут как полуметилированные, так и полностью неметилированные ДНК. В результате последующих клеточных делений появятся клетки с деметилированными генами.

Однако, скорее всего, могут происходить процессы активного деметилирования. Есть основания считать, что метилированные С-нуклеотиды вырезаются из ДНК, а образующиеся бреши застраиваются (репарируются) неметилированными нуклеотидами (о репарации см. [6]). Вероятно, присоединение к промоторам генов регуляторных белков — факторов транскрипции способствует деметилированию промоторов, причем сам процесс транскрипции не является обязательным для деметилирования. Детали механизмов деметилирования остаются неизвестными.

Очевидно, заново возникающее метилирование полностью неметилированной ДНК может осуществляться с помощью самостоятельного, особого фермента. Действительно, разрушение гена, коди-

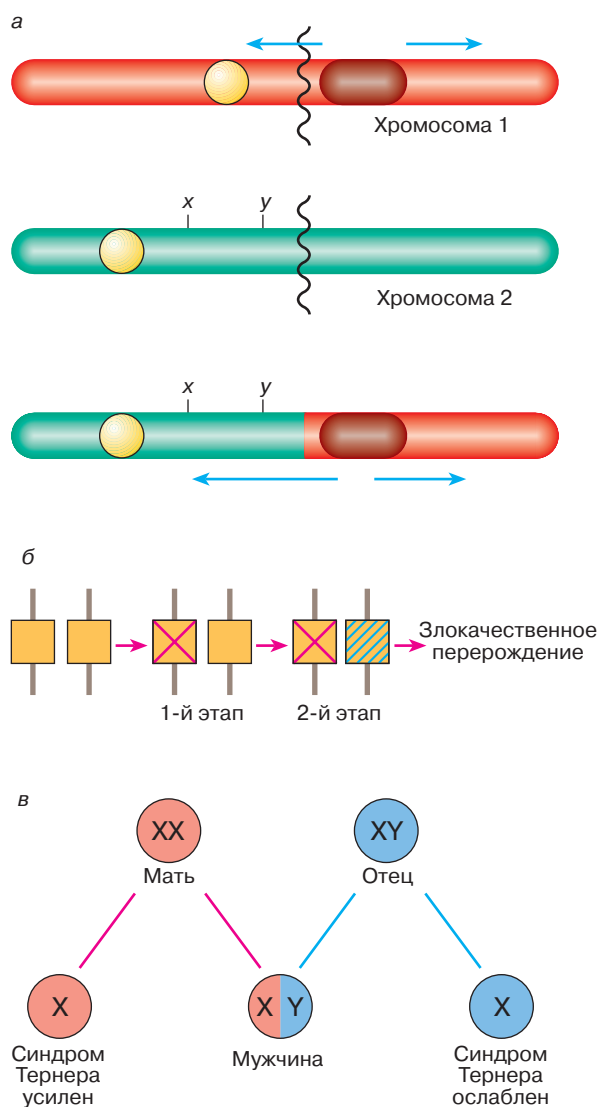


Рис. 4. Генетический анализ метилирования и геномного импринтинга: а — хромосомная перестройка (разрыв показан волнистой линией) привела к инактивации генов X и Y хромосомы 2, вызванной центром распространения импринтинга в хромосоме 1. Направление распространения инактивации показано голубыми стрелками. Центромера обозначена кружком; б — двухстадийный процесс возникновения рака. Квадраты — нормальные аллели генов. Мутация в гене-супрессоре показана крестиком, метилирование второго аллеля — штриховкой; в — возникновение синдрома Тернера у индивидуума с единственной X-хромосомой. X-хромосома, полученная от матери, несет импринтированный неактивный ген, отвечающий за психологический статус

рующего известную ДНК-метилтрансферазу, не приводит к полному исчезновению метилирования. Исследования закономерностей программированных волн метилирования/деметилирования,

наблюдаемых в процессе развития, представляют не только большой фундаментальный, но и практический медицинский интерес, поскольку процессы метилирования тесно связаны с возникновением опухолей.

КАК ИМПРИНТИНГ ВОЗНИК В ЭВОЛЮЦИИ

Как уже упоминалось, метилирование цитозина в ДНК является потенциально опасным, поскольку спонтанное дезаминирование метилцитозина ведет к нуклеотидным заменам и мутациям. Такова природа значительной части мутаций в гене, кодирующем белок p53 [7], присутствие которого предотвращает процесс злокачественного перерождения. Тем не менее у млекопитающих сохраняется система метилирования несмотря на потенциальный груз мутаций, обусловленный присутствием сочетаний GpC, способных метилироваться. Предполагается, что в процессе эволюции метилирование возникло уже у одноклеточных как средство защиты от проникающих в клетку ДНК, например вирусных. Метилирование могло бы инактивировать гены инфекционных агентов, проникающих в клетку. Метилирование могло бы также препятствовать размножению так называемых подвижных элементов генома, которые часто рассматриваются как геномные паразиты, цель которых состоит лишь в распространении по геному собственной ДНК [3].

Существует гипотеза, которая объясняет возникновение импринтинга в процессе естественного отбора, исходя из представлений так называемого “конфликта интересов”, иногда возникающего между отдельными генами. Примером могут служить гены одного из факторов роста и его ингибитора у мышей и человека. Подвергающийся импринтингу ген фактора роста стимулирует рост органов, в особенности плаценты. Плацента ответственна за питание эмбриона: чем она больше, тем больше материнских питательных ресурсов может получить эмбрион. Ген фактора роста активен, если наследуется от отца, и гиперметилирован (неактивен), если приходит от матери. Напротив, ген, ингибирующий фактор роста, активен лишь в том случае, если наследуется от матери. Эмбриону выгодно для собственного успешного развития получить побольше питательных ресурсов от матери с большой, хорошо выросшей плацентой. Однако, пренебрегая интересами данного эмбриона, но исходя из интересов всей популяции (сообщества индивидуумов данного вида), можно предполагать, что для выживания и эволюции вида было бы полезно иметь потомство, родившееся от данной матери и нескольких разных отцов. В таком случае набор различных аллелей генов в последующих поколениях популяции будет более разнообразным, что может способствовать выживанию отдельных особей в меняющихся условиях окружающей среды. Большая плацента и большое число потомков от одного отца способствовали

бы преждевременному истощению организма матери. В результате способность иметь заметное число потомков от других отцов была бы утрачена. Поэтому активность материнского гена, кодирующего ингибитор фактора роста, является противодействием тенденции развития большой плаценты. Этот ген, пришедший от отца, неактивен. Предполагается, что подобный баланс интересов эмбриона (большая плацента) и популяции (потомство от разных отцов) поддерживается механизмом геномного импринтинга.

Отметим, что система метилирования генов и геномный импринтинг возникли у позвоночных. У беспозвоночных метилирование цитозина, как правило, отсутствует. По крайней мере метилирование отсутствует у дрозофилы (насекомые) и нематоды (черви) — модельных объектов в современных исследованиях молекулярных механизмов развития многоклеточных. Регуляция активности генов, основанная на механизме метилирования, возникает в геноме млекопитающих, имеющих достаточно большое количество генов (около 50–70 тыс.) по сравнению с беспозвоночными (10–25 тыс.). Можно предполагать, что с увеличением в 5–10 раз числа потенциально работающих генов возникает необходимость использовать принципиально новые способы регуляции, основанные на метилировании ДНК.

МЕТИЛИРОВАНИЕ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАКА

Случаи возникновения опухолевого роста могут быть вызваны мутациями, в том числе теми, которые возникают при спонтанном дезаминировании 5-метилцитозина. Кроме того, нарушение метилирования и, следовательно, программированной инактивации генов может приводить к несвоевременной активации так называемых протоонкогенов [7]. Протоонкогены кодируют белки, нарушение регуляции образования которых приводит к злокачественному росту. К тому же ненормально высокий уровень метилирования генов-супрессоров, подавляющих злокачественный рост, к числу которых относится ген p53 [7], также будет способствовать развитию раковой опухоли. Предполагается следующий ход событий, связанный с нарушением импринтинга и располагающий к возникновению опухоли (рис. 4, б). Организм может быть гетерозиготным по мутации в гене-супрессоре. Нормальный аллель продолжает выполнять функции супрессора. Однако гиперметилирование этого аллеля, приводящее к инактивации гена-супрессора, полностью лишает клетку супрессора и предрасполагает ее к раковому перерождению. Наблюдается двустадийность процесса возникновения рака, характерная для многих случаев ракового перерождения: сначала возникает мутация, затем метилирование (эпимутация). Например, таков механизм возникновения карциномы почек у человека. Роль метилирования в онкогенезе детских опухолей хорошо установлена, например, в

случае ретинобластом — опухолей сетчатки глаза, возникающих в ряде случаев в результате метилирования промотора гена Rb (retinoblastoma), обогащенного CpG сочетаниями нуклеотидов. Ген Rb кодирует белок, регулирующий рост клеток. Таким образом, нарушение эпигенетических систем обратимого метилирования генов может приводить к возникновению опухолей.

Обнаружение роли метилирования в развитии рака открыло принципиальную возможность использования для лечения рака агентов, известных как ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Однако при этом очень вероятны побочные неблагоприятные последствия применения подобных ингибиторов.

МЕТИЛИРОВАНИЕ И ИНАКТИВАЦИЯ Х-ХРОМОСОМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Метилирование ДНК играет существенную роль в интересном явлении, заключающемся в инактивации одной из двух половых X-хромосом в женских клетках у млекопитающих. Исследование этого явления также проливает свет на природу наследственных аномалий у человека. Женщины имеют две X-хромосомы, тогда как мужчины — разные половые хромосомы X и Y. Y-хромосома не несет заметного числа генов, работающих в соматических клетках, но содержит гены, необходимые для образования функционирующих сперматозоидов. В результате соотношение числа генов X-хромосом к числу других хромосом (аутосом) у женщин вдвое выше, чем у мужчин. Для нормального развития необходимо определенное соотношение (так называемый генный баланс) числа функционирующих генов, находящихся в разных хромосомах. Отклонения, вызываемые, например, дубликацией заметного по размеру участка хромосомы, ведущие к непропорциональному увеличению числа некоторых генов, могут оказываться губительными для организма. Поэтому, чтобы уравнивать соотношение числа функционирующих генов X-хромосом и аутосом, природа использует инактивацию одной из X-хромосом женщин. Хотя метилирование ДНК, по-видимому, не является первопричиной инактивации X-хромосомы, такая химическая модификация необходима для завершения инактивации. Следует заметить, что инактивации подвергается основная масса генов, но отдельные гены неактивной X-хромосомы избегают инактивации. Выбор одной из двух X-хромосом для инактивации случаен. Инактивации вызывается определенным участком X-хромосомы — центром инактивации, от которого она распространяется в обе стороны. Инактивированная X-хромосома выглядит как компактизованное красящееся тельце, хроматин в этой хромосоме находится в конденсированном (гетерохроматинизированном) состоянии [2].

Оказалось, что наряду с инактивацией практически всей X-хромосомы у женщин наблюдается и

родительский импринтинг отдельных генов X-хромосомы. Недавно появились сообщения о том, что импринтингу подвергается ген человека, определяющий социальные контакты. Нарушение гена приводит к аномалии в поведении и к снижению величины IQ (Intelligence Quotient — коэффициент умственного развития). Такой вывод был сделан при исследовании у человека синдрома Тернера, вызванного хромосомной аномалией, при которой индивидуум получает только одну X-хромосому (рис. 4, в). Такие аномалии возникают при нарушении расхождения хромосом в митозе при образовании гамет. Больные при плохо развитых вторичных половых признаках имеют облик женщины и близкий к норме уровень интеллекта. Больные с синдромом Тернера получают единственную X-хромосому либо от отца, либо от матери (рис. 4, в). Оказалось, что пациенты с X-хромосомой, полученной от отца, имеют существенно меньше аномалий в социальном поведении, они менее подвержены аутизму — уходу в себя, неспособности контактировать с внешним миром. Несомненно велико влияние окружения и приобретенных навыков обучения, однако проведенный статистический анализ указывает на генетическую природу выявленных различий. Природа (отцовская или материнская) X-хромосомы таких больных устанавливается методами молекулярного анализа, выявляющими тонкие различия в структуре ДНК у людей [9]. Этот метод анализа теперь используется в криминалистике при установлении личности по остаткам ткани, крови, спермы. Сопоставление результатов психологических тестов с материнским или отцовским происхождением X-хромосомы у больных с синдромом Тернера позволило заключить, что в X-хромосоме человека расположен ген, подвергающийся родительскому импринтингу и определяющий особенности поведения и уровень интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние годы ознаменовались заметными успехами молекулярно-биологических исследований механизмов эпигенеза — наследуемых в клеточных поколениях, но обратимых изменений генной активности, лежащих в основе возникновения различий в структуре и функциях клеток и тканей одного организма — клеточных дифференцировок. Выявлены районы генов, которые, связываясь с комплексами репрессорных или активирующих хромосомных белков, ответственны за временное состояние активности или репрессии генов. К таким районам относятся участки, определяющие метилирование гена или нескольких рядом лежащих генов. Химическая модификация ДНК с помощью метилирования рассматривается как один из механизмов эпигенетического наследования в поколениях делящихся соматических клеток. Распространенное у млекопитающих явление родительского геномного импринтинга, большей частью связанного с процессами

метилирования, показывает, что роль отцовских и материнских генов может быть неравноценной в развитии организма. Принимая во внимание эти закономерности, можно искать новые пути борьбы с определенными видами рака, обусловленными метилированием генов, а также грамотно осуществлять прогноз развития заболевания на основании результатов генетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Корочкин Л.И.* Как гены контролируют развитие клеток // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 1. С. 17–22.
2. *Жимулев И.Ф.* Действие генов в раннем развитии дрозофилы // Там же. 1998. № 7. С. 30–34.
3. *Гвоздев В.А.* Подвижная ДНК у эукариот. 2. Роль в регуляции активности генов и эволюции генома // Там же. № 8. С. 15–21.
4. *Фаворова О.О.* Сохранение ДНК в ряду поколений: Репликация ДНК // Там же. 1996. № 4. С. 11–23.
5. *Гвоздев В.А.* Механизмы регуляции активности генов в процессе транскрипции // Там же. № 2. С. 22–31.
6. *Сойфер В.Н.* Репарация генетических повреждений // Там же. 1997. № 8. С. 4–13.
7. *Абелев Г.И.* Что такое опухоль? // Там же. № 11. С. 85–90.
8. *Гвоздев В.А.* Регуляция активности генов при созревании клеточных РНК // Там же. 1996. № 12. С. 11–18.
9. *Янковский Н.К.* Молекулярно-генетические методы в руках детектива, или Опыт исследования останков семьи последнего русского императора // Там же. № 2. С. 21–27.

* * *

Владимир Алексеевич Гвоздев, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом молекулярной генетики животных Института молекулярной генетики РАН, лауреат Государственной премии СССР. Область научных интересов – структура и функция генов эукариот. Автор более 130 работ, соавтор учебника по молекулярной биологии.