

ГОРИЗОНТЫ НАУКИ

Зоопарк геномов

Международным консорциумом ученых-биологов начата одна из самых честолюбивых научно-исследовательских работ, сопоставимая по своему размаху со строительством адронного коллайдера у физиков. Они планируют провести полный анализ геномов 10 тысяч видов позвоночных животных, включая рыб, птиц, рептилий, амфибий и млекопитающих, т.е. создать в итоге некий «геномный зоопарк».

Корреспондент «НВС» Людмила Юдина попросила заведующего лабораторией цитогенетики животных из отдела молекулярной и клеточной биологии ИХБФМ СО РАН д.б.н. Александра Графодатского ввести нас в курс дела.

— Сбор материалов (ДНК, клетки, ткани) будет происходить из коллекций животных в зоопарках, музеях и университетах по всему миру. После этого планируется расшифровать последовательности ДНК и попытаться выяснить степень эволюционного родства видов позвоночных животных по сравнительному анализу их геномов. Будут изучены геномы млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и рыб, многие из которых находятся под угрозой исчезновения. Ученые попытаются также расшифровать геномы некоторых вымерших видов по музейным образцам. По словам участника проекта, Нобелевского лауреата Сиднея Бреннера, «геном вида содержит информацию из прошлого, это своеобразное «молекулярное ископаемое», которое может пролить свет на эволюцию видов».

Генетики ожидают, что проект Genome 10K позволит понять генетические основы адаптивных изменений. Полученные результаты можно использовать для предсказания реакции современных видов позвоночных на изменение климата, загрязнение окружающей среды, новые болезни и инвазии. Это позволит усилить стратегии по охране и сохранению видов. Ещё один потенциальный аспект применения полученной информации — селекция новых сельскохозяйственных пород животных. В Genome 10K, стартовавшем в апреле 2009 года, задействованы специалисты в области геномики ряда стран, в том числе и наша лаборатория. По словам одного из ведущих участников проекта Дэвида Хаусслера, профессора Калифорнийского университета и Медицинского института Говарда Хьюза, «это уникальный шанс увидеть эволюцию в действии».

— Александр Сергеевич, решение приступить к реализации проекта возникло, конечно, не вдруг?

— Начало проекта стало возможным благодаря настоящему прорыву последнего десятилетия в технологиях расшифровки генома. Кроме того, что секвенирование ДНК стало быстрее и легче, эта технология стала ещё и дешевле. «Расшифровка генома человека обошлась в миллиарды долларов, теперь же эта цена варьирует в районе 50—100 тысяч долларов на геном, по крайней мере, мы ориентируемся на эту цену», — комментирует Стивен О'Брайен из Лаборатории генетического разнообразия при Национальном институте рака (США).

Работа над программой «Геном человека» обогатила науку весомыми данными, опытом, появлением современного оборудования и совершенных методов. Все это способствовало колоссальному прогрессу биологии, от медицины до систематики. Естественно, были все основания продолжить продвижение по проложенному курсу. Примерно год назад, после того, как у Стивена О'Брайена, Оливера Райдера и Дэвида Хаусслера, возникла эта идея, были разосланы письма предлагаемым участникам. На первом этапе в обсуждении приоритетов программы участвовали только 23 человека, американцы и ваш покорный слуга. Сейчас в консорциуме

68 исследователей, в том числе несколько европейцев, наш давний соавтор Дженни Грейвс из Австралии, китайский ученый профессор Занг, с институтом которого у нас также есть совместные проекты. Условно участников можно подразделить на две группы. С одной стороны — ученые из научных подразделений музеев типа Смитсоновского института, крупнейших зоопарков и океанариумов, с другой — специалисты по различным аспектам геномики, например, упомянутый выше Сидней Бреннер или содиректора Национального института генома человека США Эрик Грин и Адам Фельсенфельд.

О том, что в программе собрался народ серьезный, свидетельствует и PR-компания вокруг нее. Наша первая публикация, своего рода декларация о намерениях, появилась онлайн 5 ноября, но о программе уже сообщили не только «Science», «Nature», но и крупнейшие информационные агентства, газеты и телевидение, естественно, США, Европы, Австралии и Сингапура, т.е. все, кроме российских.

— Надо полагать, что и сибирякам есть что предложить?

— Наше участие в проекте обусловлено всей предыдущей историей. В Институте цитологии и генетики Сибирского отделения хромосомные исследования ведутся с самого его основания, почти пятьдесят лет. Теперь продолжаем тематику в новом коллективе. Материал по цитогенетике животных, прежде всего млекопитающих, накоплен огромный — он прекрасно укладывается в рам-

ках учебниках по частной генетике сельскохозяйственных видов. Но это — традиционная цитогенетика. Со всеми своими ограничениями.

Заметный прогресс, в т.ч. и в цитогенетике, начался, когда появилась программа «Геном человека». В России ее восприняли со всей серьезностью, были развернуты широкие исследования. И если бы не наступившие «веселые» 90-е годы!

Мы вошли в проект «Геном человека» и начали активно работать. Александр Александрович Баев, инициатор проекта, Лев Львович Киселев требовали, чтобы мы молекулярными методами начали картировать геном человека. И мы это сделали. Впервые в 1993—1994 годах. Кто в это время спасался за рубежами, тот не поймет, чего нам это стоило. Главный используемый метод — флуоресцентная in situ гибридизация (FISH). Сотрудники лаборатории трудились самоотверженно, прилагая большие усилия, изобрели много оригинального. В этом году в издательстве «Шпрингер» вышла книга — руководство по методам FISH, в ней несколько глав — наши. Можем!

И прежде всего в вариантах сравнительного анализа геномов. Хромосомы любого вида с помощью проточной цитометрии можно отсортировать, т.е. хромосому 1 человека, или собаки, или свиньи «сложить» в одну пробирку, хромосому 2 — во вторую и так далее. А затем использовать ДНК этих хромосом как молекулярные зонды. Это — прак-



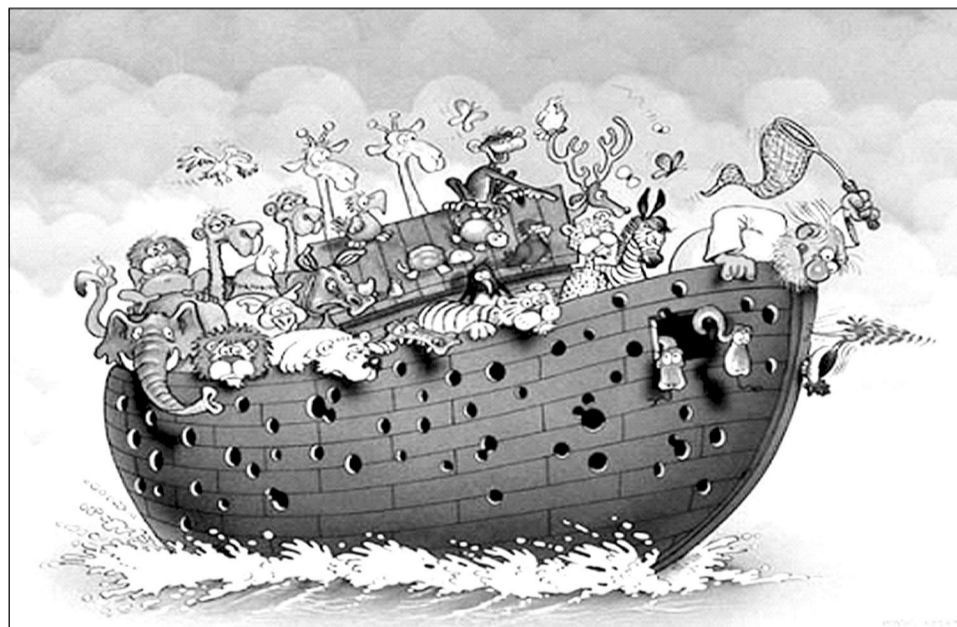
госон-Смита в Кембридже. Он и его ученик профессор Янг превратили получение проб в настоящее искусство. И этим всем богатством они уже 10 лет делятся с нами. Более того, пробы хромосом для многих видов делают специально по нашему заказу. С помощью этих проб мы провели ряд очень качественных сравнительных исследований. Например, днями в «Science» опубликована статья, завершающая работы по полномасштабному секвенированию генома лошади. Среди двенадцати процитированных работ, легших в основу проекта, наша, выполненная Володей Трифоновым и Настей Кулемзиной по хромосомному пэинтингу всех непарнокоптных. В ней сравнены геномы человека, всех лошадей и зебр, носорогов и тапиров. Еще раньше в основу проектов «Геном собаки» и «Геном кошки» легли работы Володи Трифонова, Поли Перельман, Наташи Сердюковой, Димы Юдкина, «Генома свиньи» — Ларисы Билтуевой и Надежды Воробьевой. Начнутся работы по геномам грызунов — будут использованы данные Светы Романенко, Вили Беклемишевой и Наташи Ситниковой. А уж если будут другие виды, мы готовы. Если не всё, то многое у нас есть — от австралийских кенгуру, до слонов и носорогов Африки, от самых мелких землероек до бурого и белого медведей. За многие сейчас беремся впервые: амфибии, рептилии и птицы. Если млекопитающие — результат 140-миллионной эволюции, то позвоночным в целом 600 миллионов лет. Вы представляете, как волнующе заглянуть в эти глубины?

У Стива О'Брайена есть замечательное сравнение. В своем интервью от 5 ноября он сравнил программу «Геном человека» с изданием Библии Гуттенбергом, а проект Genome 10K — с созданием библиотеки. Продолжая сравнение, скажу, что, ведя исследования в Новосибирске, мы не только узнали, как будут называться многие будущие книги, что тривиально, но и главы в них. Этим мы, пожалуй, и интересны самому проекту. Хотя, надеюсь, что собственно чтение глав откроет нам чрезвычайно много нового и абсолютно неожиданного. И повторю вслед за Сиднеем Бреннером: самое интересное то, что каждый геном — «молекулярное ископаемое», «раскапываемое», которое мы наконец-то выясним многое — от реальных родственных связей видов и таксонов до закономерностей преобразования и функционирования различных систем клеток и организмов, например, иммунных, нервных и т.д. Более того, не вызывает сомнения, что чтение «книг бытия» позволит в обозримом будущем и самим нам писать новые главы в старых книгах, да и новые книги тоже.

— Лаборатория с энтузиазмом восприняла новый проект?

— У меня замечательные сотрудники! Лаборатория молодая, средний возраст близок к возрасту Христа, и разрыва поколений нет. Все премии, какие есть, завоевывают. За последние годы: Дима Юдкин — премия Американской ассоциации генетиков, Володя Трифонов — Европейской академии, Светлана Романенко в этом году получила президентский грант для молодых кандидатов. Хорошие дети! Я ими горжусь. На них надежда. Нам бы еще ставки для их обустройства кто-нибудь давал. А то сотрудники со статьями в топовых биологических журналах «кукуют» на ставках временных. И нет уверенности, что они долго так выдержат, не уедут в те же 20 мировых геномных центров, которые планируется создать в рамках Genome 10K.

И вот что подумалось. А почему бы одному из таких центров не быть в СО РАН? Почему маленькая Ирландия думает об этом, а Россия — нет? Да, наша страна со своими таможенными, финансовыми и прочими законами — отнюдь не то место, где можно вести нормальные научные проекты, особенно международные. У нас уже нет профессионалов во многих областях, специалисты по слияниям и поглощениям, даже питерские, ничего такого не умеют, любой реактив обходится нам в три раза дороже, и многое-многое другое. Но если ничего не делать сейчас, это чревато. Если продолжить «ископаемые» аналогии, то следует вспомнить судьбу смелых и умелых мореплавателей, первыми открывших Австралию, и быстро, в считанном ряду поколений одичавших, превратившихся в самое примитивное племя собирателей корней. И все только потому, что опирались на самобытность и «национально-ориентированные» проекты.



ки нового проекта. Сначала мы пользовались традиционными, классическими методами, сейчас работа лаборатории существующим образом базируется на методах молекулярной биологии. Но стараемся не забывать «старое». Именно такое сочетание позволило нам сотрудничать на достойном уровне с нашими западными партнерами. Обычно российские исследователи передают свой материал куда-нибудь в Америку или Европу для его изучения на современном уровне. У нас ситуация обратная. Например, тот же Стив О'Брайен, инициатор Genome 10K, позволяет мне брать клеточные культуры и ДНК многих видов из своей гигантской коллекции для молекулярных исследований, проводимых здесь, в Новосибирске. И мы, к взаимному удовольствию, сделали ряд совместных работ по сравнительному изучению геномов человека, хищников, китов и прочих жирафов и бегемотов.

— У вас в лаборатории профессор был?

— Да, как и мы у него. Деятельный по натуре, он сразу предложил: «Давайте издадим Атлас хромосом млекопитающих». Взяться. Этой тяжелой, объемной работой занимались лет шесть подряд. Собрали всё лучшее, что было сделано ранее многими научными коллективами мира. Вот этот «Атлас», итог кропотливого, напряженного труда огромного международного коллектива.

— Красота какая! Блестяще изданная книга!

— И примерно четверть всех карт хромосом, представленных в ней, Института цитологии и генетики, т.е. нашей лаборатории, много больше, чем любой другой лаборатории мира. Теперь именно наши иллюстрации из «Атласа» по хромосомам домашних животных используются во многих американ-

тически «абсолютное» цитогенетическое оружие. Локализовав пробы хромосом человека, скажем, на хромосомах свиньи, а хромосомы свиньи на хромосомах человека, мы получаем почти полную сравнительную карту геномов этих видов. Метод называется красиво — хромосомная живопись, или ZooFISH. А уже знания о гомологии хромосом позволяют перенести информацию с одного вида на другой, использовать один вид, скажем, свинью, мышь или собаку, как модель для изучения патологий у человека.

— На интересы здравоохранения метод работает?

— Работает. Например, не так давно наши партнеры из Корнеллского университета попросили нас выяснить, гомологичны ли у собаки и человека определенные районы, там, где у собаки располагаются гены, мутации которых приводят к патологиям зрения. Мы сделали это. На основании полученных данных коллеги провели одну из немногих удачных работ с помощью методов генной терапии и вернули собаке зрение. Как я понимаю, сейчас готовы к аналогичной работе на человеке.

А вообще FISH стал основным методом медицинской диагностики хромосомных патологий, и врожденных, и при онкологии. Сейчас он достаточно широко используется и в России. Есть центры в Москве, Питере, Томске, Новосибирске и многих других городах. Все это сейчас достаточно дешево. Пробы хромосом человека, пригодные для целей медицинской диагностики, продаются многими фирмами. К сожалению, для наших целей они не пригодны.

— А какие пригодны?

— В основном, полученные в лаборатории основателя программы «Геном человека» в Англии профессора Малкольма Фер-

