

## Десять крупнейших достижений десятилетия в биологии и медицине

### Версия независимого эксперта

*Новые высокопроизводительные методы секвенирования ДНК – «цена» генома падает*

Один из основателей знаменитой фирмы «Intel» Г. Мур в свое время сформулировал эмпирический закон, который до сих пор выполняется: производительность компьютеров будет удваиваться каждые два года. Производительность секвенаторов ДНК, с помощью которых проводят расшифровку нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК, растет даже быстрее чем по «закону Мура». Соответственно, падает стоимость чтения геномов.

Так, затраты на проведение работ по проекту «Геном человека», который завершился в 2000 г., составили 13 млрд долларов. Появившиеся позднее новые массовые технологии секвенирования были основаны на параллельном анализе множества фрагментов ДНК (сначала – в микролунках, а сейчас – в миллионах микроскопических каплях). В результате, например, расшифровка генома знаменитого биолога Д. Уотсона, одного из авторов открытия структуры ДНК, которая в 2007 г. обошлась в 2 млн долларов, всего через два года «стоила» уже 100 тыс. долларов.

В 2011 г. фирма «Ion torrent», предложившая новый метод секвенирования на основе измерения концентрации ионов водорода, выделяющихся при работе ферментов ДНК-полимераз, прочитала геном самого Мура. И хотя стоимость этой работы не оглашалась, создатели новой технологии обещают, что чтение любого генома человека не должно в будущем превышать 1 тыс. долларов. А их конкуренты – создатели еще одной новой технологии, секвенирования ДНК в нанопорах, уже в нынешнем году представили прототип устройства, на котором, потратив несколько тысяч долларов, можно секвенировать геном человека за 15 минут.

*Синтетическая биология и синтетическая геномика – как просто стать Богом*

Информация, накопленная за полвека развития молекулярной биологии, сегодня позволяет ученым создавать живые системы, никогда не существовавшие в природе. Как оказалось, сделать это совсем нетрудно, особенно если начать с чего-то уже известного и ограничить свои притязания такими несложными организмами, как бактерии.

В наши дни в США даже проводится специальный конкурс iGEM (International Genetically Engineered Machine), в котором студенческие команды соревнуются в том, кто сможет придумать наиболее интересную модификацию обычных бактериальных штаммов, используя набор стандартных генов. Например, пересадив в широко известную кишечную палочку (*Escherichia coli*) набор из одиннадцати определенных генов, можно заставить колонии этих бактерий, растущие ровным слоем на чашке Петри, стабильно менять цвет там, где на них падает освещение. В результате можно получить их своеобразные «фотографии» с разрешением, равным размеру



Фраза «Hello, world!», изображенная на этой чашке Петри, получена с помощью «колироида» – ранее не существовавшей в природе генетически усовершенствованной модификации кишечной палочки. Фото UT/UCSF

**Ключевые слова:** биомедицина, синтетическая геномика, персональный генетический паспорт, геронтология, стволовые клетки, нейропротезирование, оптическая визуализация вирусов  
**Key words:** biomedicine, synthetic genomics, personal genetic passport, gerontology, stem cells, neuroprosthesis, optic virus visualization

бактерии, т.е. около 1 мкм. Создатели этой системы дали ей имя «Колироид», скрестив видовое имя бактерии и название знаменитой фирмы «Поляроид».

В этой области есть и свои мегапроекты. Так, в фирме одного из отцов геномики К. Вентера был синтезирован из отдельных нуклеотидов геном бактерии-микоплазмы, который не похож ни на один из существующих микоплазменных геномов. Эту ДНК заключили в «готовую» бактериальную оболочку убитой микоплазмы и получили работающий, т.е. живой организм с полностью синтетическим геномом.

*Лекарства от старения – путь к «химическому» бессмертию?*

Сколько ни пытались за тысячи лет создать панацею от старения, легендарное средство Макропулоса так и осталось недостижимым. Но и в этом, казалось бы, фантастическом направлении появляются подвижки.

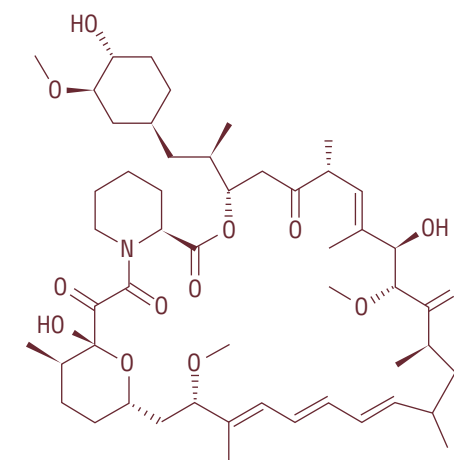
Так, в начале прошедшего десятилетия большой бум в обществе произвел ресвератрол – вещество, выделенное из кожуры ягод красного винограда. Сначала с его помощью удалось значительно продлить жизнь клеткам дрожжей, а потом – и многоклеточным животным, микроскопическим червям-нематодам, плодовым мушкам-дрозофилам и даже аквариумным рыбкам. Потом внимание специалистов привлек рапамицин – антибиотик, впервые выделенный из почвенных бактерий-стрептомицетов с о. Пасхи. С его помощью удалось продлить жизнь не только клеткам дрожжей, но даже лабораторным мышам, которые жили на 10–15 % дольше.

Сами по себе эти препараты вряд ли будут широко применять для продления жизни: тот же рапамицин, к примеру, подавляет иммунную систему и повышает риск инфекционных заболеваний. Однако сейчас ведутся активные исследования механизмов действия этих и подобных веществ. И если это удастся, то мечта о безопасных лекарственных средствах для продления жизни вполне может стать явью.

*Использование стволовых клеток в медицине – ждем революцию*

Сегодня в базе данных клинических испытаний Национальных институтов здоровья США перечислено почти полтысячи работ с использованием стволовых клеток, находящихся на разных стадиях исследования

Однакостораживает тот факт, что первое из них, касающееся использования клеток нервной системы (олигодендроцитов) для лечения травм спинного



Почва под знаменитыми статуями с о. Пасхи послужила источником для антибиотика рапамицина – потенциального «лекарства против старости»

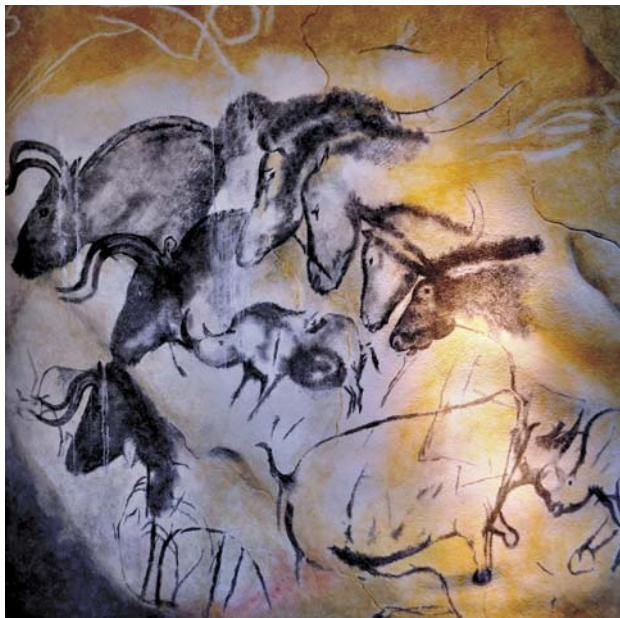
мозга, было прервано в ноябре 2011 г. по неизвестной причине. После этого американская компания «Geron Corporation» – один из пионеров в области «стволовой» биологии, которая проводила это исследование, объявила о полном сворачивании своих работ в этой области.

Тем не менее, хочется верить, что медицинское применение стволовых клеток со всеми их волшебными возможностями не за горами.

*Древняя ДНК – от неандертальца до чумной бактерии*

В 1993 г. вышел фильм «Парк Юрского периода», в котором на экране гуляли монстры, воссозданные из остатков ДНК из крови динозавров, сохранившейся в желудке замурованного в янтаре комара. В тот же год один из крупнейших авторитетов в области палеогенетики, английский биохимик Т. Линдал заявил, что даже при самых благоприятных условиях из ископаемых остатков нельзя извлечь ДНК старше 1 млн лет. Скептик оказался прав – ДНК динозавров так и осталась недоступной, однако успехи в техническом совершенствовании методов извлечения, амплификации и секвенирования более молодой ДНК, достигнутые за последнее десятилетие, впечатляют.

На сегодня полностью или частично прочитаны геномы неандертальца, недавно открытого денисовца и множества ископаемых останков *Homo sapiens*, а также мамонта, мастодонта, пещерного медведя...



Возраст знаменитых наскальных изображений в пещере Шове (Франция) составляет около 30 тыс. лет. Проанализировав ДНК из найденных там лошадиных волос, генетики смогли определить масть древних животных, которые были гнедыми, вороными и чубарыми

Что касается более далекого прошлого, то была изучена ДНК из хлоропластов растений, чей возраст датируется 300–400 тыс. лет, и ДНК бактерий возрастом 400–600 тыс. лет.

Из исследований более «молодой» ДНК стоит отметить расшифровку генома штамма вируса гриппа, вызвавшего в 1918 г. эпидемию знаменитой «испанки», и генома штамма чумной бактерии, опустошившей Европу в XIV в.; в обоих случаях материалы для анализа были выделены из захороненных останков умерших от болезни.

#### Нейропротезирование – человек или киборг?

Эти достижения принадлежат скорее к инженерной, а не биологической мысли, но от этого они не смотрятся менее фантастическими.

Вообще простейший тип нейропротеза – электронный слуховой аппарат – был изобретен еще более полувека назад. Микрофон этого устройства улавливает звук и передает электрические импульсы непосредственно на слуховой нерв или в ствол головного мозга – таким образом можно вернуть слух даже пациентам с полностью разрушенными структурами среднего и внутреннего уха.

Взрывообразное развитие микроэлектроники за последний десяток лет позволило создать такие

виды нейропротезов, что впору говорить о возможности скорого превращения человека в киборга. Это и искусственный глаз, действующий по тому же принципу, что и слуховой прибор; и электронные подаватели проведения болевых импульсов через спинной мозг; и автоматические искусственные конечности, способные не только воспринимать управляющие импульсы мозга и выполнять действия, но и передавать ощущения обратно в мозг; и электромагнитные стимуляторы зон мозга, пораженных при болезни Паркинсона.

Сегодня уже ведутся исследования, касающиеся возможности интеграции разных отделов мозга с компьютерными микросхемами для улучшения умственных способностей. И хотя до полной реализации этой идеи далеко, но видеоклипы, показывающие людей с искусственными руками, уверенно пользующихся ножом и вилок и играющими в настольный футбол, поражают воображение.

#### Нелинейная оптика в микроскопии – увидеть невидимое

Из курса физики студенты твердо усваивают понятие дифракционного предела: в самый лучший оптический микроскоп невозможно увидеть объект, размеры которого меньше половины длины волны, разделенной на показатель преломления среды. При длине волны 400 нм (фиолетовая область видимого спектра) и показателе преломления около единицы (как у воздуха) объекты мельче 200 нм неразличимы. А именно в этот размерный диапазон попадают, например, вирусы и множество интереснейших внутриклеточных структур.

Поэтому в последние годы широкое развитие в биологической микроскопии получили методы нелинейной и флуоресцентной оптики, для которых понятие дифракционного предела неприменимо. Сейчас такими методами удастся в деталях исследовать внутреннее строение клеток.

#### Дизайнерские белки – эволюция в пробирке

Как и в синтетической биологии, речь идет о создании небывалого в природе, только на этот раз не новых организмов, а отдельных белков с необычными свойствами. Желать этого можно с помощью как усовершенствованных методов компьютерного

моделирования, так и «эволюции в пробирке» – например, проводить селекцию искусственных белков на поверхности специально созданных для этой цели бактериофагов.

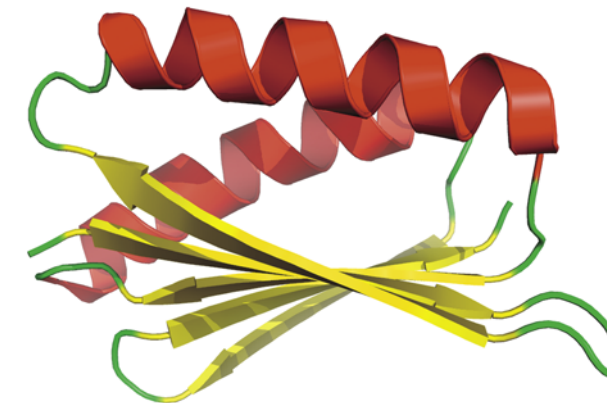
В 2003 г. ученые из Вашингтонского университета с использованием методов компьютерного предсказания структуры создали белок Top7 – первый в мире белок, структура которого не имеет аналогов в живой природе. А на основе известных структур так называемых «цинковых пальцев» – элементов белков, узнающих участки ДНК с разной последовательностью, удалось создать искусственные ферменты, расщепляющие ДНК в любом заданном месте. Такие ферменты сейчас широко используются как инструменты для манипуляций с геномом: например, с их помощью можно удалить из генома человеческой клетки дефектный ген и заставить клетку заменить его нормальной копией.

#### Персонализированная медицина – получаем генные паспорта

Идея, что разные люди и болеют, и должны лечиться по-разному, далеко не нова. Даже если забыть про разный пол, возраст и образ жизни и не учитывать генетически обусловленные наследственные заболевания, все равно наш индивидуальный набор генов уникальным образом может влиять как на риск развития множества болезней, так и на характер действия лекарств на организм.

Многие слышали про гены, дефекты в которых повышают риск развития онкозаболеваний. Другой пример касается приема гормональных контрацептивов: в случае, если женщина несет нередкий для европейцев «лейденский» ген фактора V (одного из белков системы свертывания крови), у нее резко повышается риск тромбоза, так как и гормоны, и этот вариант гена повышают свертываемость крови.

С развитием методов определения последовательности ДНК стало возможным составление индивидуальных карт генетического здоровья: можно установить, какие известные варианты генов, связанных с заболеваниями или с ответом на лекарственные препараты, имеются в геноме конкретного человека. На основании такого анализа можно давать рекомендации о наиболее



На этом изображении из базы данных PDB показана третичная структура белка Top7 – первого белка, обязанного своим происхождением не природе, а методам компьютерного анализа

подходящем режиме питания, о необходимых профилактических осмотрах и о предосторожностях при применении тех или иных лекарств.

#### МикроРНК – о чем молчал геном

В 1990-х гг. было открыто явление РНК-интерференции – способности малых двуцепочечных дезоксирибонуклеиновых кислот снижать активность генов за счет дегградации считываемых с них матричных РНК, на которых синтезируются белки. Оказалось, что клетки активно используют такой путь регуляции, синтезируя микроРНК, которые потом и разрезаются на фрагменты нужной длины.

Первая микроРНК была открыта в 1993 г., вторая – только через семь лет, при этом в обоих исследованиях была использована нематода *Caenorhabditis elegans*, которая сейчас служит одним из основных экспериментальных объектов в биологии развития. Зато потом открытия посыпались, как из рога изобилия.

Оказалось, что микроРНК участвуют и в эмбриональном развитии человека, и в патогенезе онкологических, сердечно-сосудистых и нервных заболеваний. А когда стало возможным одновременно прочесть последовательности всех РНК в клетке человека, оказалось, что огромная часть нашего генома, которая раньше считалась «молчащей», потому что не содержит генов, кодирующих белки, на самом деле служит матрицей для считывания микроРНК и других некодирующих РНК.

Д. б. н. Д. О. Жарков (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск)