

ПАЗАЗИТОЗ

ОТ А ДО Т

*Возможно, что стартующий сегодня в Институте цитологии и генетики СО РАН крупномасштабный научный проект полной геномно-протеомной расшифровки *Opisthorchis felineus* призван осуществить не только свою программу-минимум — понять природу паразитоза, вызываемого этим возбудителем, и поставить его под надежный контроль, но и заполнить тот почти полный вакуум, который наблюдается сегодня в геномных исследованиях в России*



КОЛЧАНОВ Николай Александрович — действительный член РАН, доктор биологических наук, директор Института цитологии и генетики СО РАН, заведующий лабораторией теоретической генетики ИЦиГ СО РАН, заведующий кафедрой информационной биологии ФЕН НГУ. Автор и соавтор более 480 публикаций, в том числе — 9 монографий, 4 учебных пособий, 12 авторских свидетельств и 1 патента

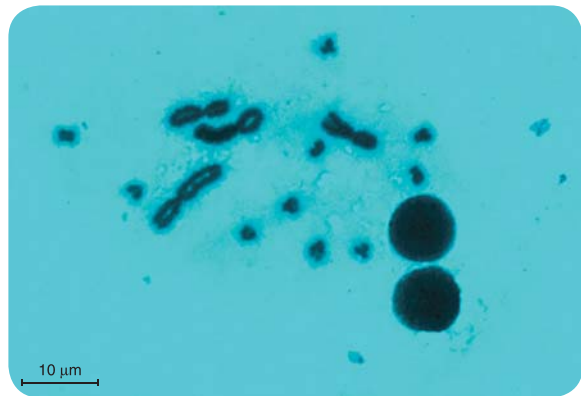


МОРДВИНОВ Вячеслав Алексеевич — кандидат биологических наук, заведующий сектором функциональной геномики Института цитологии и генетики СО РАН, автор 59 научных публикаций. Основные научные интересы: информационная биология, молекулярная биология, молекулярная генетика, молекулярная иммунология, молекулярная паразитология

Исторически исследования в области экспериментальной биологии следовали одной логике развития. Сначала шел этап накопления экспериментальных данных о некоторой биологической системе, часто «мозаичных» и порой противоречивых, что определялось рядом факторов (различиями в экспериментальных подходах, методах обработки результатов и другими, менее очевидными, но не менее весомыми факторами). Накопленный материал позволял осмыслить биологический феномен, устранить видимую противоречивость данных из разных источников и построить теоретическую модель. На основе такой модели планировались новые направления исследований, позволяющие прояснить не до конца понятные стороны явления и определялись факторы, с помощью которых можно регулировать и управлять

системой. Затем вновь шло накопление фактов, и цикл познания воспроизводился на новом уровне.

На рубеже веков для фундаментальных и прикладных биологических исследований наступила новая эра. Уровень развития биотехнологий и биоинформатики (математического и компьютерного обеспечения исследований) позволил перейти от «мозаичного» принципа получения информации в ходе разрозненных экспериментов к принципу системному, который нашел свое воплощение в геномных проектах. Ведь вся информация о биологическом виде записана в четырехбуквенном коде в геномной ДНК, и расшифровка такого генетического текста дает наиболее полную и, что особенно важно, системную информацию о живом организме и механизмах, определяющих его строение, развитие и функционирование.

Кариотип *Opisthorchis felinus*

Геномный аутсайдер

Конец прошлого и начало нового века породили плеяду геномных проектов, направленных на расшифровку геномов разной сложности — от вирусных и бактериальных до эукариотических. Эти проекты выполняются в интересах самых разных областей человеческой деятельности — медицины, сельского хозяйства, биотехнологии, фундаментальной науки. Предполагается, что с дальнейшим уменьшением стоимости секвенирования геномов станет, например, возможным расшифровывать геномы отдельных исчезающих видов в целях сохранения биологического разнообразия.

Разброс масштабов геномных проектов поразителен: от секвенирования бактериального генома, состоящего из одной хромосомы, до глобальной инициативы Департамента энергетики США под названием Microbial Genome Project, в рамках которой уже расшифровано 485 геномов микробов и исследована геномика 30 микробиологических сообществ. По замыслу организаторов этого проекта детальная геномная информация о сообществах микроорганизмов (а именно они составляют большую часть планетарной биомассы) может лечь в основу работ по очистке водоемов и территорий, предотвращению распространения болезнетворных микроорганизмов и других действий, направленных на поддержание устойчивого развития планетарной экосистемы.

Наша страна, к глубокому сожалению, значительно отстает от мировой тенденции. В 2007 г. в НИИ физико-химической медицины РАН закончена полная расшифровка первого «российского» бактериального генома *Acholeplasma laidlawii*, его компьютерная аннотация и протеомное профилирование; также близится к завершению расшифровка генома психрофильной (холодолюбивой) бактерии в Центре биоинженерии РАН.

Современное состояние российских геномных исследований обрекает отечественную биологию, медицину и биотехнологию на положение заведомых мировых аутсайдеров



ГЕНОМНЫЕ ПРОЕКТЫ направлены на то, чтобы, в конечном итоге, определить полную последовательность генома организма — вируса, бактерии, гриба, растения или животного. Чтобы достичь этого, надо определить последовательность ДНК, содержащуюся в каждой хромосоме данного вида. Таким образом, у бактерии надо «прочитать» только одну хромосому, а у человека — 22 пары аутосом и две половые хромосомы. Самым известным и самым крупным проектом в этой области была расшифровка генома человека, начавшаяся в 1990 г. В 1999 г. закончена расшифровка самой маленькой хромосомы человека, 22-й, а в 2006 г. опубликовано последовательности первой, самой большой хромосомы, завершило проект. Исторически первым геномным подходом было разбиение генома на перекрывающиеся сегменты (картирование), определение последовательностей этих частей и «сборка» целого генома. Позже Вентер и Смит (лауреаты Нобелевской премии за открытие рестрикционных ферментов) разработали метод полногеномного секвенирования «по методу дробовика» (shotgun sequencing). С помощью ультразвука геномная ДНК фрагментируется, последовательности фрагментов определяются, а затем полная структура генома восстанавливается из этих фрагментов специальными компьютерными программами.

В структуре геномных проектов выделяют следующие фазы:

1. Подготовка геномной ДНК, ее фрагментация и собственно секвенирование (с помощью автоматических секвенаторов, определяющих последовательность участков ДНК длиной в 900 букв — нуклеотидов)

2. «Сборка» структуры генома — восстановление последовательностей ДНК в каждой хромосоме данного вида из последовательностей фрагментов. Это непростая задача, еще более усложняющаяся наличием в геноме множества идентичных последовательностей, так называемых повторов. Для ее решения разрабатываются специальные пакеты компьютерных программ.

3. Аннотация генома — работа, в ходе которой за каждой последовательностью закрепляется биологическая информация. Эта фаза состоит из двух этапов: идентификации элементов генома (поиск генов или Gene Finding) и «закрепления» за каждой последовательностью биологической информации (структура гена, регуляторные и кодирующие участки, биологическая и биохимическая функции белка — продукта гена, регуляция экспрессии гена и взаимодействие с другими генами). Аннотация генома проводится как с помощью компьютерных программ, так и вручную с использованием опыта экспертов по расшифровке генома.

Часто после расшифровки основной части информации, содержащейся в геноме, остаются еще трудно секвенируемые участки (чаще всего связанные с повторами ДНК): результаты геномного проекта на этой стадии называются working draft — «рабочая версия». Поскольку процесс секвенирования иногда происходит с ошибками, нередко требуется ресеквенирование частей генома. Многие геномные проекты не ограничиваются «прочтением» всей хромосомной ДНК, но включают в себя транскриптомную и протеомную составляющие, т.е. изучают структуру РНК-транскриптов и соответствующих им белков-продуктов, что позволяет вывести проект на новый функциональный уровень. Выбор биологического вида для осуществления

КОММЕНТАРИЙ
от редакции

геномного проекта определяется рядом факторов: в числе первых инициированы проекты геномов человека и модельных организмов, на которых проводятся генетические эксперименты (проект генома плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, нематоды *Caenorhabditis elegans*, хлебной плесени *Neurospora crassa*, бактерии *Escherichia coli* и др.). Ряд проектов направлен на установление структуры генома опасных для здоровья человека патогенов — вирусов, бактерий и грибов. Вообще, вирусные геномы были первыми законченными геномными проектами просто в силу их малого объема. Ряд вирусных геномов (в частности, вирусов энцефаломиелита лошадей, Эбола, Марбург, крымской геморрагической лихорадки и др.) секвенировался в военных целях, а недавно в интересах медицины в кратчайшие сроки был выполнен проект генома вируса атипичной пневмонии SARS. Геномы археобактерий расшифровываются в связи с их способностью населять самые экстремальные экологические ниши — дно океана, метановые месторождения, кипящие природные источники, и т.д. Интерес таких проектов сфокусирован на генах, определяющих эту способность.

Есть геномные проекты важных сельскохозяйственных культур — риса (*Oryza sativa*), пшеницы (*Triticum aestivum*), кукурузы (*Zea mays*). Интересен проект, выполняющийся в рамках Международной программы генома винограда, направленный на улучшение качества и определение генетических детерминант вкуса вина. Наконец, некоторые геномы расшифровываются потому, что информация, полученная в результате их секвенирования, может прояснить серьезные вопросы биологической эволюции. Например, проект генома шимпанзе пролил свет на эволюцию человека: были определены несколько генов, участвующих в формировании речи человека, и по их отличию от генов шимпанзе, установлено, что они эволюционировали в результате отбора, связанного с речевым поведением человека

Расшифровка генетического текста геномной ДНК дает полную и системную информацию о живом организме и механизмах, определяющих его строение и жизнедеятельность

Что касается геномов высших эукариотических организмов, то в нашей стране исследования по их полной расшифровке находятся на зачаточном уровне. Участие ряда российских организаций в геномных исследованиях, проводимых за рубежом, не решает проблемы. Сложившаяся ситуация, если она не будет преодолена в ближайшем будущем, обрекает российскую биологию, биомедицину и биотехнологию на отставание не только от мировых лидеров, но даже от заведомых аутсайдеров мировой биологической науки.

Возможно, что стартующий сегодня в Институте цитологии и генетики СО РАН крупномасштабный научный проект полной геномно-протеомной расшифровки *Opisthorchis felineus* призван осуществить не только свою программу-минимум — понять природу паразитоза, вызываемого этим возбудителем, и поставить его под надежный контроль, — но и заполнить тот почти полный вакуум, который наблюдается сегодня в геномных исследованиях в России.

В фокусе — паразит

Даже спектр задач программы-минимум нового проекта отличается своей широтой и возможностями практического применения результатов. Ведь описторхоз представляет собой опаснейшее заболевание, причем почти целиком приходящееся на долю России и стран

СНГ. А Западная Сибирь, где находится Новосибирская область, является мощным природным очагом паразитоза с высокой инфицированностью населения, а также многих видов домашних и диких животных.

Проблема санитарно-эпидемиологического мониторинга этого очага, как и постановки диагноза заболевания у зараженных людей, усложняется отсутствием простых и надежных диагностических тест-систем. Наличие в очаге еще нескольких видов трематод (доказано, что как минимум один из них, *Methorchis bilis*, может паразитировать у человека) еще более усложняет эпидемиологическую и клиническую картину паразитоза и требует разработки не просто высокочувствительных тест-систем, но способных точно диагностировать вид печеночных паразитов.

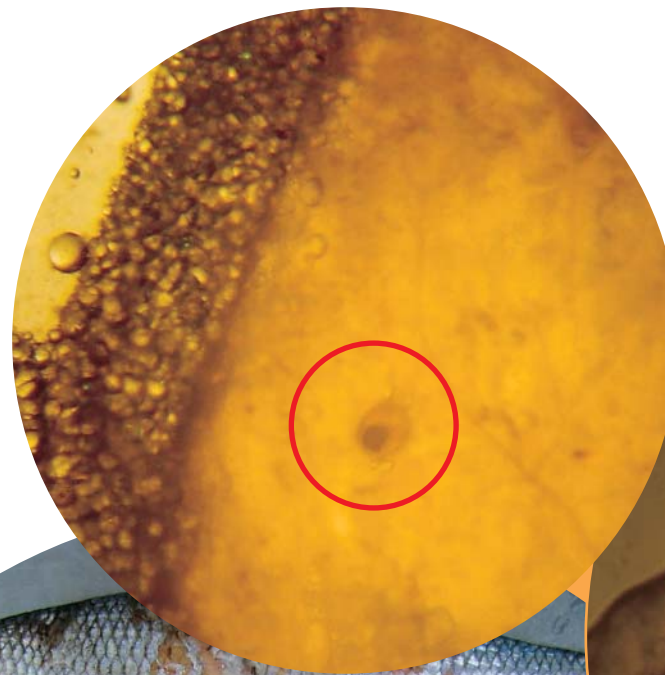
Сегодняшние препараты лечения описторхоза достаточно токсичны, а неполнота современных биологиче-

ских данных о строении описторха, структуре и функциях его генов и генетическом контроле жизненного цикла задерживает разработку новых противогельминтных средств и вакцин. Достаточно показателен хотя бы тот факт, что до начала пилотной фазы проекта морфология этого организма была описана только на уровне световой микроскопии, т. е. методами, разработанными до середины прошлого века.

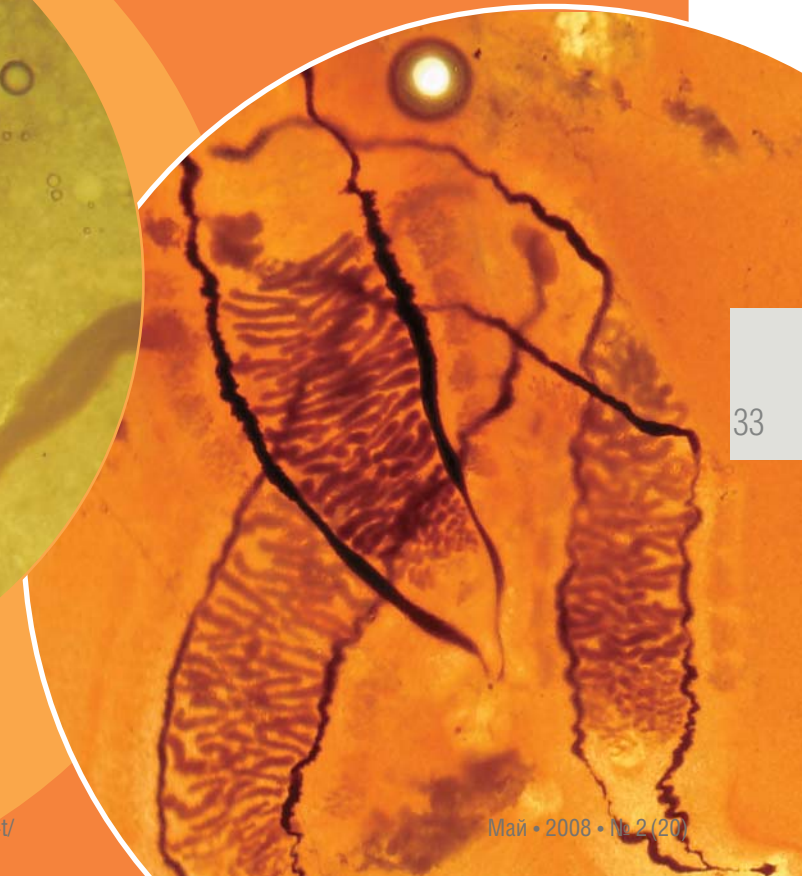
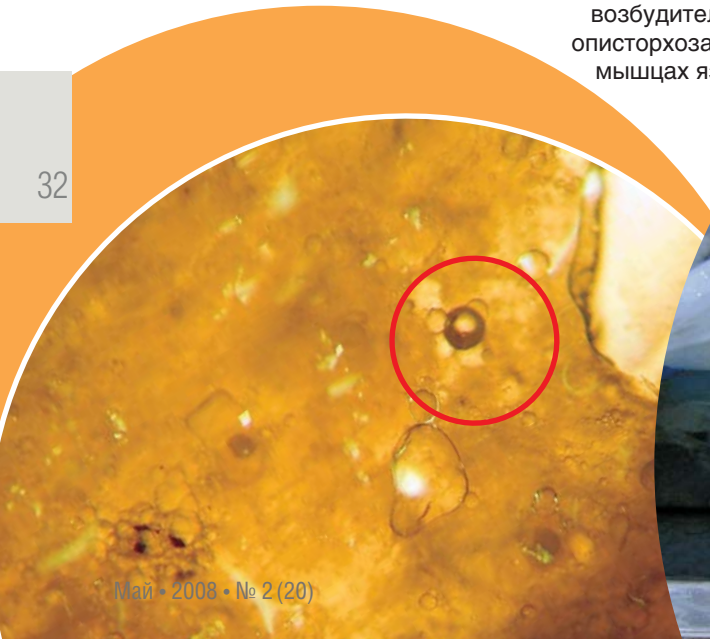
Помимо этих практических проблем, *Opisthorchis felineus* представляет собой исключительный интерес и для разных отраслей фундаментальной науки. Так, для



Метацеркария описторха из ельца



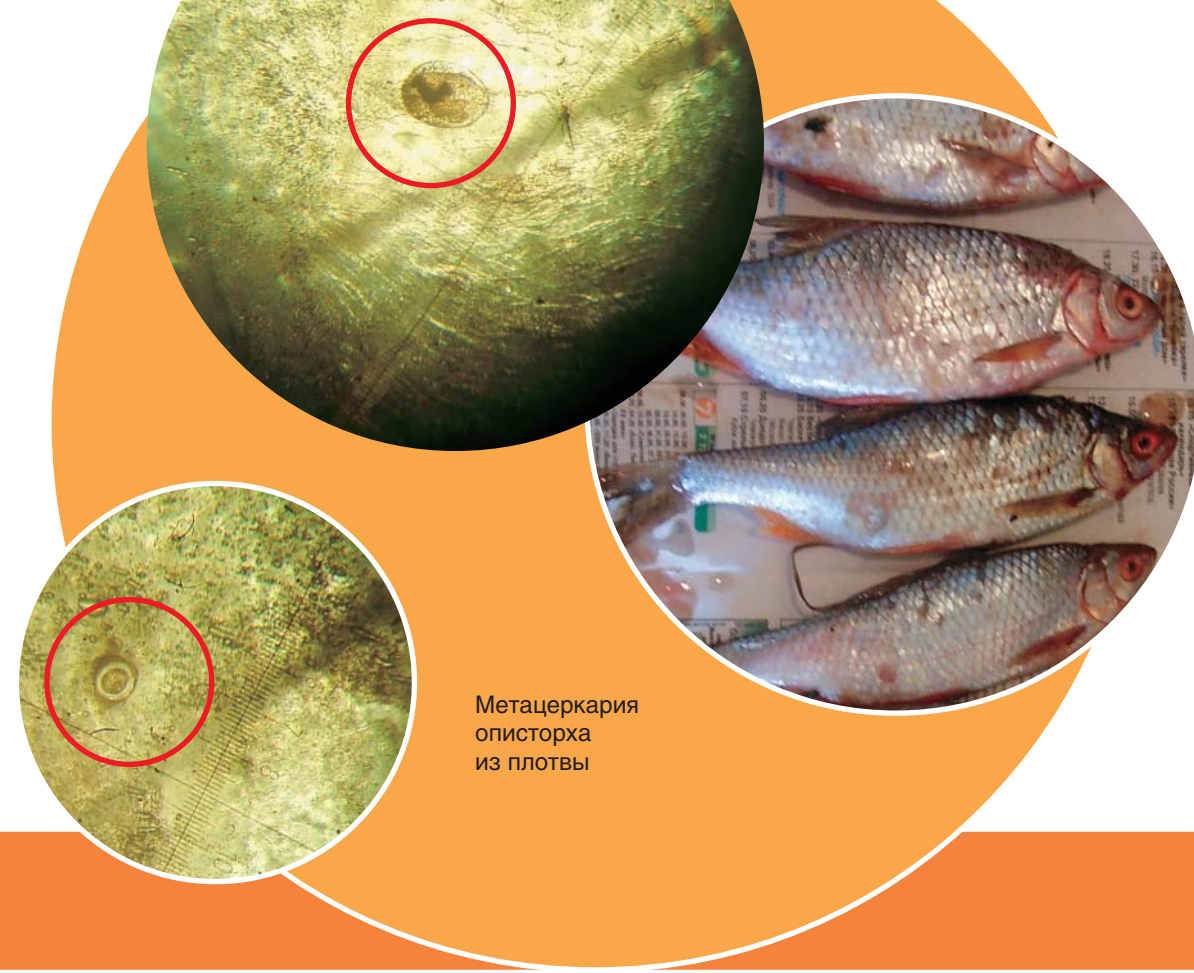
Метацеркария возбудителя описторхоза в мышцах язя





Начаты работы по культивированию половозрелых особей описторха и культур клеток

Результаты проекта по секвенированию генома описторха позволят разработать высокочувствительную специфическую диагностику болезни на основе ДНК-чиповых технологий



Метацеркария описторха из плотвы

экологов до сих пор остается неясным, почему в напряженнейшем очаге паразитоза остается совершенно не инфицированным такой крупный пресноводный водоем, как оз. Малые Чаны в НСО. Генетиков интригует тот феномен, что паразит способен размножаться не только на взрослой, но и на личиночной стадии! Подобное явление редко встречается в природе (оно описано, помимо трематод, для нескольких видов жуков, морских ракообразных и др.). В результате на одной из начальных фаз своего жизненного цикла из одной личинки описторха возникает сотня генетически идентичных копий – настоящее масштабное клонирование. Но молекулярно-генеические механизмы, лежащие в основе этого процесса, пока остаются загадкой.

Проблемный описторхоз

Итак, в фокусе проекта – печёночный сосальщик (кошачья / сибирская двуустка) *Opisthorchis felineus*, являющийся низшим многоклеточным животным. Как возбудитель описторхоза человека *O. felineus* был открыт известным патоморфологом К. Н. Виноградовым более 100 лет назад, однако и сегодня проблема описторхоза не решена ни с эпидемиологической, ни с медицинской точек зрения. В Западной Сибири описторхоз остается распространенным заболеванием

с упорным, рецидивирующим течением. Характер этой болезни позволил клиницистам отнести ее к системным заболеваниям человеческого организма, требующим системного лечения, а значит – и систематических, исчерпывающих знаний о биологии описторха и его особенностях, обеспечивающих устойчивость в системе «паразит–хозяин».

Вредные последствия инвазий описторха и других паразитарных гельминтов, также имеющих большое медико-социальное значение (например, дифиллоботриоз), не следует недооценивать. Все они способны значительно снижать сопротивляемость организма, истощать иммунную систему, усложняют задачи точной диагностики и эффективного лечения других патологий, что приводит к значительной потере трудоспособности населения.

Медики Западной Сибири давно озабочены проблемами региональных гельминтозов. В Новосибирске в Институте клинической и экспериментальной медицины СО РАМН под руководством профессора А. И. Пальцева и в 1-й инфекционной клинике под руководством профессора Н. П. Толоконской проводятся работы по мониторингу и детализации эпидемиологии описторхоза, исследуются особенности развития патологии и разрабатываются наиболее эффективные стратегии лечения. Аналогичные работы проводятся в тюменском Научно-исследовательском институте краевой инфек-

ционной патологии. Однако и сегодня узким местом всех медицинских исследований является отсутствие надежной диагностики возбудителя описторхоза и невозможность надежно отличить его от других, более редких гельминтов, вызывающих сходную симптоматику. А без такой диагностики неэффективны ни схемы лечения, ни профилактические мероприятия.

Первый шаг в нужном направлении уже сделан: в ЗАО «Вектор-Бест» под руководством Т. Н. Ткаченко разработана пробная тест-система диагностики описторхной инвазии, основанная на выявлении антител пациента к антигенам описторхов на разных стадиях инвазии. К сожалению, этот метод оказался не строго специфичным к *O. felineus*. Поэтому сейчас в «Вектор-Бест» под руководством В. Б. Локтева разрабатывается другая тест-система для иммуоферментной диагностики специфических антител к белку описторха, парамиозину. Ученым сначала пришлось проклонировать ДНК-копию транскрипта гена парамиозина описторха, затем наработать чистый белок и получить против него специфические антитела. Такой комбинированный генно-инженерный и иммунологический подход перспективен для создания специфической диагностики описторхоза.

Однако помимо совершенствования методов диагностики важнейшей задачей в борьбе с гельминтозами является разработка эффективных и безопасных

лекарственных препаратов. В настоящее время в основу разработки таких препаратов в развитых странах закладываются самые современные подходы, основанные на методах геномики, протеомики, метаболомики, биоинформатики, генетической инженерии, комбинаторной молекулярной биологии. Реализовать подобный высокотехнологичный подход в рамках геномного проекта «Описторхоз» призван создаваемый сегодня в Новосибирском научном центре *Сибирский центр геномных, протеомных и биоинформационных технологий*, оснащенный современным высокопроизводительным оборудованием для секвенирования геномов бактерий и эукариот; изучения протеом (т.е. всех белков) микроорганизмов, растений, животных и человека, а также для высокопроизводительных вычислений в области биоинформатики.

Первый российский эукариотический

Создание нового центра ведется в рамках программы Сибирского отделения РАН «Геномика, протеомика, биоинформатика», возглавляемой академиком РАН Р. З. Сагдеевым, на базе ряда институтов СО РАН: Института цитологии и генетики, Института химической биологии и фундаментальной медицины, Международ-

ного томографического центра, Института биофизики и Лимнологического института. Эта программа впервые в России открывает возможность осуществления полного цикла исследований бактериальных и эукариотических геномов: от их секвенирования до компьютерной аннотации и предсказания пространственных структур белков и реконструкции генных сетей.

Геном *O. felineus* хорошо подходит в качестве объекта для полногеномных исследований. Он имеет компактный размер — около 300 млн пар оснований, которые,



Фотография ротовой присоски и глотки мариты (взрослой особи описторха): один из ее оптических срезов в световом микроскопе (вверху) и в лазерном сканирующем микроскопе (внизу)
Фото из архива ИСиЭЖ СО РАН

В фокусе нового проекта — выявление фармакологических мишеней для разработки эффективных малотоксичных антипаразитарных препаратов на основе геномных и протеомных исследований

как показывают исследования, проведенные в ИЦиГ СО РАН, распределены по семи хромосомам. Следует отметить, что реализация первого российского эукариотического геномного проекта — расшифровка генома возбудителя описторхоза *O. felineus* — стала реальной именно в Новосибирском научном центре потому, что здесь имеется уникальная возможность координации усилий фундаментальной науки и практической медицины на базе самых современных экспериментальных и биоинформационных возможностей.

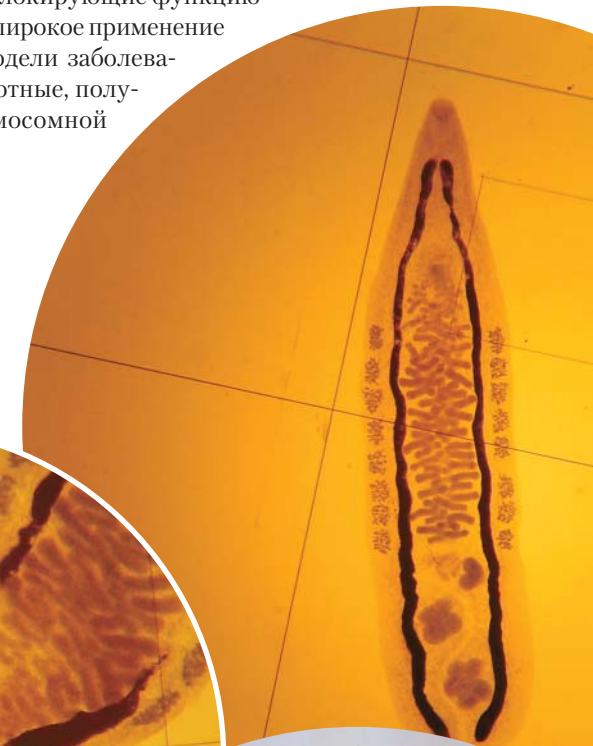
В фокусе проекта — разработка лекарственных препаратов на основе геномных и протеомных исследований.



В результате секвенирования генома возбудителя будут определены молекулярные мишени для терапии — гены и белки, ответственные за развитие болезней или участвующие в контроле жизненного цикла и размножения паразита. На основе этих данных будут смоделированы и синтезированы ингибиторы, блокирующие функцию генов-мишеней. В перспективе широкое применение должны найти генетические модели заболеваний — экспериментальные животные, полученные методами генной, хромосомной инженерии и селекции.

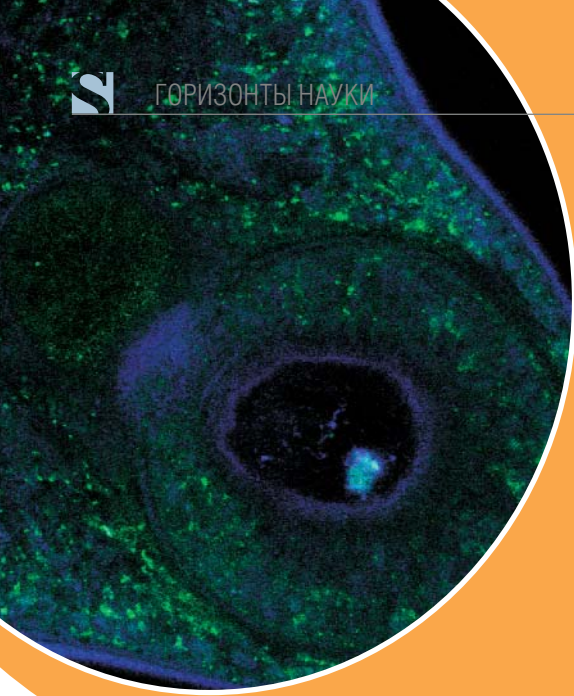
Мариты описторха, выращенные с использованием сирийских хомячков

Одна из наиболее распространенных экспериментальных моделей изучения взаимодействия «паразит—хозяин» — сирийские хомячки



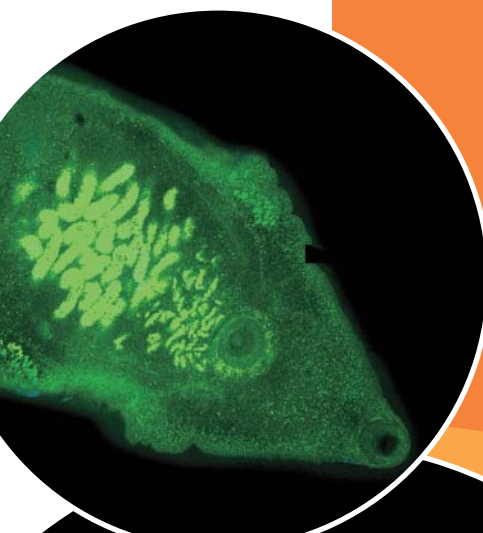
Создавая будущее

На первом этапе проекта было впервые изучено генетическое разнообразие *O. felineus* и близких к нему видов печеночных трематод в природных популяциях на обширной территории: в Новосибирской, Томской, Омской областях и в Ханты-Мансийском автономном округе. Результаты этих исследований заложили основу для развития методов ДНК-диагностики возбудителей описторхоза, выявления и оценки напряженности природных очагов этого заболевания.

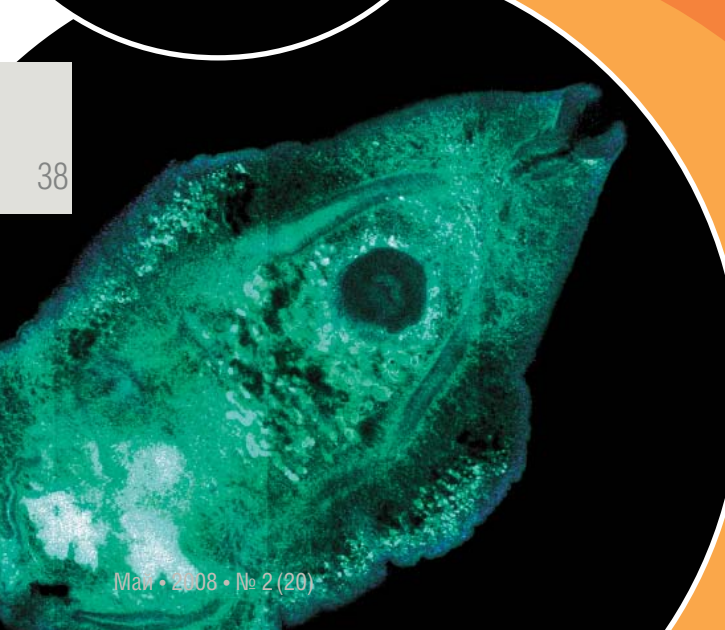


Фрагмент оптического среза ротовой присоски описторха (окраска красителем DAPI для выявления ДНК). Условия сканирования: размер единичного объема регистрации сигнала по оси X — 0,37 мкм, Y — 0,37 мкм, Z — 0,76 мкм. Возбуждение флуоресценции: длина волны — 405 и 488 нм. Запирающие эмиссионные фильтры: BP 420—480IR (синий сигнал); LP 505 (зеленый сигнал). Объектив EC Plan-Neofluar 40x/1.30 Oil DIC.

Лазерная сканирующая микроскопия позволяет регистрировать индивидуальные сигналы, идущие из нанометровых компартментов, находящихся как на поверхности, так и внутри анализируемого объекта. Последовательная регистрация сигналов, идущих из всех «точек» объекта, позволяет реконструировать не только его «оптические срезы», но и его трехмерную организацию, эффективно проводить исследования трехмерной тонкой структуры органов и тканей паразита



Оптические срезы целых марит (толщина оптического среза 1,2 мкм). Условия сканирования: размер единичного объема регистрации сигнала по оси X — 0,60 мкм, Y — 0,60 мкм, Z — 1,20 мкм. Возбуждение флуоресценции: длина волны — 488 нм. Запирающий эмиссионный фильтр: LP 505. Объектив EC Plan-Neofluar 20x/0.50. Размеры сканированных площадей 1683,34 x 1683,34 мкм и 3787,52 x 2525,01 мкм. Изображения получены в результате сборки 16 и 54 площадей сканирования соответственно



Лазерный сканирующий микроскоп LSM510META (ZEISS, Германия) в Центре микроскопии Института цитологии и генетики СО РАН. На фото справа — д. б. н. Н. Б. Рубцов, руководитель Центра коллективного пользования микроскопическим анализом биологических объектов СО РАН; слева — к. б. н. С. И. Байбородин, старший научный сотрудник лаборатории регуляции экспрессии генов ИЦиГ СО РАН

На втором этапе предполагается полностью описать морфологию, структуру хромосом и расшифровать геном *O. felinus*. Для решения этой задачи центр укомплектовывается самым современным оборудованием для секвенирования, физико-химического анализа, микроскопии.

Однако получение такой информации — это далеко не все. Парадоксальность ситуации, складывающейся сейчас в геномике, состоит в том, что объем информации, которым располагают исследователи, намного больше того, что можно осмыслить, проанализировать и использовать в экспериментальной работе. Поэтому чрезвычайно актуальным становится развитие новых математических методов, вычислительной техники, программного обеспечения, совершенствование способов описания и хранения геномной информации. Этими проблемами активно занимается биоинформатика, включающая в себя и геноинформатику.

Биоинформационный подход давно и продуктивно развивается в ИЦиГ СО РАН, причем в этой сфере сибирские ученые занимают лидирующие позиции как в России, так и в мире. Биоинформатика позво-

ляет проанализировать ситуацию на четырех тесно связанных друг с другом уровнях. Первый — генетический текст, т. е. нуклеотидная последовательность ДНК; второй — тоже текст, но сначала в форме РНК, а затем в форме аминокислотной последовательности белка; третий уровень — пространственная структура белка. И, наконец, последний уровень — предсказание функции белка на основе знания его первичной и предсказанной трехмерной структур. Таким образом, структурная и сравнительная геномика посредством биоинформатики перерастают в новую геномную дисциплину, которую называют функциональной геномикой.

Функциональная геномика тесно соприкасается и фактически перекрывается с новым направлением биологии, получившим название «протеомика», основным предметом изучения которого являются белки и их взаимодействия в живых организмах, в том числе в человеческом. В ИЦиГ СО РАН уже приняты на вооружение самые современные методы экспериментальной протеомики: двумерный гель-электрофорез белков, высокоэффективная жидкостная хроматография с

последующим анализом индивидуализированных фракций белков с помощью времяпролетных масс-спектрометров и др.

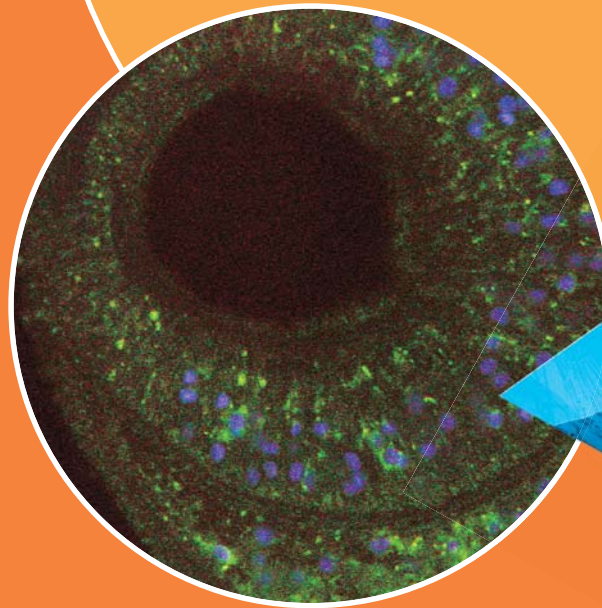
Все эти методы будут использованы для анализа и реконструкции протеомного портрета зрелой паразитирующей формы *O. felineus*. В первую очередь будут охарактеризованы белки, пептиды и метаболиты, выделяемые паразитом при взаимодействии с организмом хозяина. Результаты этой работы позволят выявить фармакологические мишени, при воздействии на которые происходит отторжение паразитов, восстановление тканей и функций пораженного органа, что даст возможность приступить к созданию высокоспецифичных и эффективных лекарственных антипаразитарных препаратов.

Реализация подобных проектов в современной биологии и биотехнологии сулит революционные изменения в области фармакологии. Расшифровка геномов болезнетворных организмов приведет к идентификации целых спектров новых мишеней для терапии, а это, в свою очередь, — к появлению новых препаратов, более избирательных и более эффективных. Возможно, что грядущий фармакологический бум приведет к значительному удлинению средней продолжительности жизни людей в высокоразвитых странах, в числе которых хочется видеть и Россию.

Геномный проект «Описторхоз» — первый и пока единственный крупный проект такого рода в России. Не хотелось бы, чтобы он так и остался стоять одинокой «потемкинской деревней» в чистом поле российской геномики. Значит, нужно искать новые проблемы, генерировать новые идеи, планировать новые инициативы. Потому что инструмент для реализации таких планов — Сибирский центр геномных, протеомных и биоинформационных технологий — будет работать в новосибирском Академгородке и через годы после того, как завершится проект «Описторхоз». И возможно, со временем, станет ясно, что в этом и есть главная заслуга проекта.

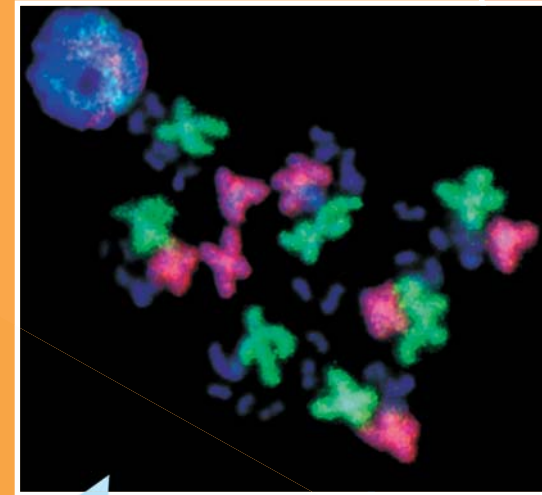
Двухцветная флуоресцентная гибридизация *in situ* хромосомоспецифичных микродиссекционных ДНК-проб, полученных в Институте цитологии и генетики СО РАН, с хромосомами семи мейотических клеток описторха.

Красный сигнал — микродиссекционная ДНК-проба хромосомы 1.
Зеленый сигнал — микродиссекционная ДНК-проба хромосомы 1,
Синий сигнал — общая окраска хромосом красителем DAPI



Оптический срез ротовой присоски описторха (окраска красителем DAPI для выявления ДНК)
Условия сканирования смотри на с. 38

Оптические срезы мариты.
Условия сканирования:
размер единичного объема регистрации сигнала по оси X — 0,60 мкм, Y — 0,60 мкм, Z — 1,20 мкм.
Возбуждение флуоресценции:
длина волны — 405 и 488 нм.
Запирающие эмиссионные фильтры:
BP 420—480IR (синий сигнал); LP 505 (зеленый сигнал).
Объектив EC Plan-Neofluar 20x/0.50.
Размеры сканированной площади
2525,01 x 4208,36 мкм. Изображение получено в результате сборки 66 площадей сканирования



Литература

- Безр С.А. Биология возбудителя описторхоза. М.: Товарищество научных изданий КМК. — 2005. — 336 с.
- Федоров К.П., Наумов В.В., Кузнецова В.Г., Беллов Г.Ф. Некоторые реальные проблемы описторхоза человека // *Мед. паразитол.* — 2002. — Т. 3. — С. 7—9.
- Kaewkes S. Taxonomy and biology of liver flukes // *Acta Tropica.* — 2003. — Т. 88. — С. 177—186.
- King S., Scholz T. Trematodes of the family Opistorchiidae: a minireview // *The Korean Journal of Parasitology.* — 2001. — Т. 201. — С. 209—221.
- Pauly A., Schuster R., Steuber S. Molecular characterization and differentiation of opistorchiid trematodes of the species *Opistorchis felineus* (Rivolta, 1884) and *Metorchis bilis* (Braun, 1790) using polymerase chain reaction // *Parasitol Res.* — 2003. — Т. 90. — С. 409—414.
- Wongratanacheewin S., Sermswan R. W., Sirisinha S., Immunology and molecular biology of *Opistorchis viverrini* infection // *Acta Tropica.* — 2003. — Т. 88. — С. 95—207.

В работе по подготовке материала для публикации участвовали:

Н.Б. Рубцов, д.б.н., зам. директора, зав. лабораторией регуляции экспрессии генов ИЦиГ СО РАН, руководитель Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН;
С.И. Байборodin, к.б.н., с.н.с. лаборатории регуляции экспрессии генов ИЦиГ СО РАН;
А.В. Катохин, к.б.н., с.н.с. сектора функциональной геномики ИЦиГ СО РАН;
О.И. Синицина, к.б.н., с.н.с. сектора мутагенеза и репарации ИЦиГ СО РАН