

08.12.2010

Жизнь после генома ТОЛЬКО начинается

Андрей ВАГАНОВ



Без знания геномики современная медицина не обойдется. Фото PetraSoft

На биологическом факультете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова прошла I международная научно-практическая конференция «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине». Организаторами конференции выступили Федеральное медико-биологическое агентство, НИИ физико-химической медицины ФМБА России, МГУ имени М.В.Ломоносова и компания «Парк-медиа». Мероприятие проходило при поддержке Министерства образования и науки РФ, Российской академии медицинских наук, Сибирского отделения Российской академии наук.

Буквально каждая страница толстого тома с программой конференции пестрела обилием академических степеней и званий. В чем дело? Что заставило едва ли не всех ведущих российских и многих зарубежных

ученых-биологов принять участие в этой конференции? Тут необходимо «отмотать пленку» на девять лет назад.

«Геном человека – это таблица Менделеева для биологии и медицины», – заявил в 2001 году тогдашний президент США Билл Клинтон на специальной пресс-конференции, посвященной завершению секвенирования (расшифровки) генома человека. (Для реализации проекта «Геном человека», в который, по самым скромным оценкам, было вложено 3 млрд. долл., в свое время была создана международная организация HUGO – Human Genome Organization.) Вот оно, казалось, теперь-то наступит, всеобщее счастье, в смысле – мы наконец-то точно поймем, как функционирует живое. Появилось и новое направление научных исследований – геномика. Но¹

Число генов в человеческом геноме оценивается примерно в 30 тыс. А вот число белков, из которых построено наше тело и синтез которых кодируют эти гены, оценивается следующими цифрами: около 400 тыс. – в клетках печени, около 2 млн. – в плазме крови. Структура белков, закономерности их функционирования – этим и занимается протеомика.

«Геномика – это информационный материал; механизм регуляции реализации генетической программы, – подчеркнул в своем докладе «От проекта «Геном человека» к проекту «Протеом человека» академик Александр Арчаков. – От геномики нельзя требовать создания методов реальной медицины; но без знания геномики современная медицина не обойдется. Протеомика – исследование белков, «рабочих машин» генома».

Другими словами, геномика – это чертеж; протеомика – работающие молекулярные машины. В отличие от генома протеом постоянно меняется. У гусеницы и бабочки – один и тот же набор генов. А вот протеомный (белковый) состав – в постоянном движении. По словам академика Арчакова, «протеомика – это ситуационная наука; это не фотография, она требует постоянно снимать фильм».

В общем, недаром сегодня говорят о протеомном вызове. Чтобы почувствовать, во что «втягивается» биология после расшифровки генома, можно привести такое сравнение. Число атомов во Вселенной – 10⁸⁰; число сочетаний белков – на много порядков больше! Ничего удивительного, что с точки зрения современных физических представлений появление одной белковой структуры так же невероятно, как и появление живой клетки!

Прочитую один фрагмент из моего интервью с академиком Виталием Гольданским. Беседа наша состоялась в 1999 году. Виталий Иосифович в последние годы своей жизни много занимался как раз изучением механизмов самых ранних этапов биологической эволюции во Вселенной. «За очень короткие времена полимерная цепочка из определенных

аминокислотных звеньев точно складывается в определенную молекулярную конструкцию, формируя именно данный, конкретный белок, – пояснял он. – Эта структура уникальна, поскольку это очень определенный способ укладки полимерной цепи, единственный из гигантского числа всех возможных способов, которых тоже порядка 10¹⁰⁰.

Существует даже широко применяемый в работах по самосборке белков термин – «парадокс Левинталя». Этот парадокс состоит в том, что надо понять и объяснить, как, почему, каким путем за очень короткие времена полимерная цепь находит нужный способ укладки среди такого гигантского их числа. Какой динамикой можно описать явление самосборки белков? С обычной точки зрения, эти времена должны были быть бессмысленно большими, больше, чем возраст Вселенной».

Так что протеомная головоломка выводит на какие-то, совсем уж запредельные, уровни абстракции. Но, как бы там ни было, в 2010 году создан в качестве логического продолжения проекта «Геном человека» международный проект «Протеом человека» (под эгидой международной организации HUPO – Human Proteome Organization). В нее пока входят шесть стран, Россия – в том числе.

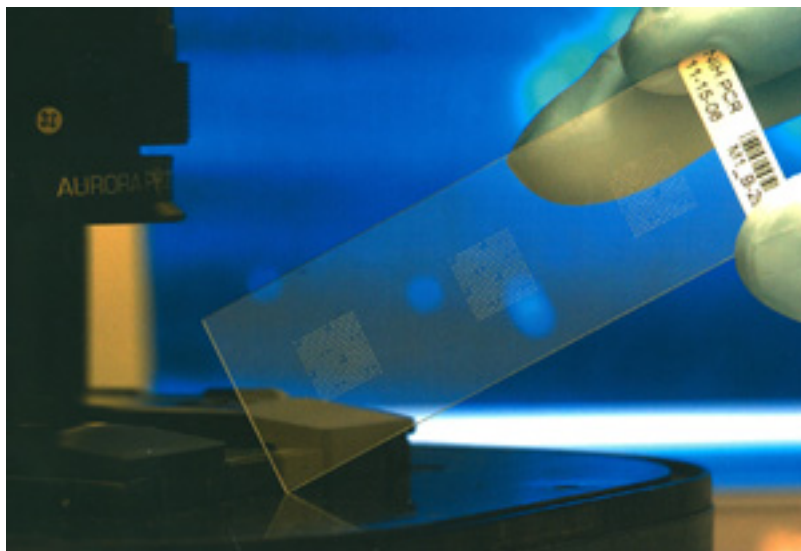
«В протеомном проекте мы должны выяснить, как работают молекулярные машины, и никто не знает, сколько их – молекулярных машин, – подчеркивает академик Арчаков. – Каждая страна в проекте исследует свою хромосому (расшифровывает ее протеом). Нам досталась 18-я хромосома генома человека, к ней «привязано» около 90 заболеваний. По нашим расчетам, гены этой хромосомы кодируют около 30 тысяч белков. Сейчас идет соревнование, кто сделает первый протеом. У России неплохие шансы. Одна копия белка на 1000 клеток – такова сегодня чувствительность наших методов».

Но помимо теоретического и мировоззренческого интереса, исследование протеома человека (то есть, условно говоря, его белкового статуса) – протеомика имеет и важное прикладное значение. Недаром другое название протеомики – постгеномная технология. Один из интереснейших пленарных докладов на эту тему сделал академик Сергей Шестаков (МГУ имени М.В.Ломоносова) – «Метагеномные исследования микробиома человека».

Метагеномика изучает структуру, организацию и функционирование не отдельных геномов (человека, например), а целых геномных сообществ. Такие сообщества могут включать в себя геномы грибов, вирусов, протистов¹ Все в одном флаконе, что называется.

«Человек рассматривается как суперорганизм, который обладает совокупностью генов не только своих собственных, но и тех, которые

обитают на и в теле человека, – поясняет академик Шестаков. – Они взаимодействуют между собой, и это определяет многое в жизни человека. Например, многие из них (не принадлежащих собственно человеку геномов. – А.В.) участвуют в синтезе витаминов и нейромедиаторов, осуществляют детоксикацию, участвуют в образовании слизистой кишечника и проч. и проч.».



Протеомика – наука высокотехнологичная.
Фото из пресс-материалов конференции

Кстати, в ближайшие 3–4 года микробиом кишечника человека может быть расшифрован полностью. Насколько это нетривиальное достижение – судите сами. В толстой кишке человека биомасса микробов составляет почти 3,5 кг! В кишечнике обитают 1200 видов бактерий. Пять больших микробных фило типов/штаммов составляют 95% массы микробиоты кишечника. На остальные 5% приходится еще восемь филогрупп.

«На протяжении жизни человека микробиом в кишечнике создается как бы каждый раз заново, – рассказывает Сергей Шестаков. – Но с возрастом микробиом человека будет стремиться к стабильности. У каждого из нас – свой микробиом, даже у гомозиготных близнецов, находящихся в одинаковых условиях питания. И эти микробиомы отражают состояние здоровья человека и являются неким специфическим биомаркером».

Действительно, сегодня, например, установлено, что рак прямой кишки может быть связан с изменением состава бактерий в ней. Главный механизм такого влияния – участие в регуляции экспрессии генов человека. Так, при внесении одного микроба от мыши в организм человека активируется до 500 генов. «Сейчас ни одна болезнь человека не может быть изучена без понимания роли микробиоты человека, – уверен Сергей Шестаков. – Это открывает совершенно новые пути в метагеномике. Микробиота синтезирует нейротоксины, которые попадают в мозг и

вызывают стресс. Долго не удавалось найти причину пародонтоза. А оказалось дело в том, что пародонтоз – это полимикробная болезнь».

Именно поэтому, по мнению академика Шестакова, в индивидуальный генетический паспорт человека должна быть включена информация не только о его генах, но и о геномах микробиоты, обитающей в/на теле человека. Эти микробы содержат тысячи генов, отсутствующих у человека, но влияющих на его жизнедеятельность. Современные методы анализа микробного метагенома позволяют оценить таксономическую принадлежность микробов и выйти на изучение генно-метаболической сети целой экосистемы.

Хотя метагеномика – наука совсем молодая (первые публикации появились в 1998 году), но к ней сегодня в мире приковано большое внимание. В числе стран-лидеров в области метагеномики – Китай. Надо заметить, что Китай вступил в проект «Геном человека» буквально за четыре месяца до его окончания. Это был чисто политический и организационный шаг. Китайцы сумели секвенировать несколько сот тысяч нуклеотидов. Россия к тому времени не расшифровала ни одного.

Расшифровать геном представителя русского этноса мы смогли только в прошлом году. По словам академика, декана биологического факультета МГУ Михаила Кирпичникова, «сам критерий обладания Россией технологией секвенирования человека – это маркер технологического развития». Согласен с ним и руководитель Федерального медико-биологического агентства Михаил Киселев: «Расшифровка генома открыла совершенно новые возможности для развития биомедицинской науки. Масштабы внедрения сегодня реально непредсказуемы!» «Главное – была создана система секвенирования геномов, – заявляет академик Константин Скрыбин. – Это позволяет нам сейчас участвовать в нескольких международных проектах».

«Если к проекту «Геном человека» наша страна в свое время оказалась материально-технически не готова, то ситуация с протеомикой у нас совершенно противоположная, – считает академик Александр Арчаков. – Во всяком случае, для начала проекта. Хотя формирование проекта идет не гладко, есть возражающие, есть оппоненты».

Действительно, судя по представленным на конференции докладам, научно-теоретические и экспериментальные работы отечественных ученых находятся еще вполне на мировом уровне в некоторых направлениях постгеномных исследований. Например, директор Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, академик Валентин Власов представил очень интересные данные по созданию противораковых терапевтических препаратов на основе нуклеиновых кислот. Однако академик вынужден был закончить свое выступление «в миноре»: «Если бы

у нас в стране была бы какая-то химическая промышленность, то можно было переходить к производству и испытаниям. Но, поскольку химической промышленности у нас нет, по-видимому, придется обращаться к зарубежным фирмам».