

Книга из одних картинок

Российские ученые издали в США хромосомный атлас тысячи видов млекопитающих — научно-художественное произведение. В этом огромном томе тысяча страниц, а сведения для него собирались полвека.

1116 хромосом разных видов млекопитающих картировали российские ученые, собрав генетическую информацию со всего мира. В этой уникальной книге стоимостью более \$500 есть все карты хромосом как известных и распространенных животных, так и редких, исчезающих видов.

Предисловие к изданию написал руководитель программы «Геном человека» и член Королевского общества Великобритании, личный консультант королевы, долговременный президент международных обществ по генетике человека и пренатальной диагностике, автор самых известных учебников по генетике человека Малькольм Фергюсон-Смит (Университет Кембриджа). В его отделе был разработан метод хромосомной живописи, переведший цитогенетику на геномный уровень. Второе предисловие написал выпускник Новосибирского госуниверситета Денис Ларкин, профессор Королевского ветеринарного колледжа в Лондоне. После словие написала Дженни Маршал-Грейвс (Университет Канберры, Австралия) — самая известная женщина-генетик в мире.

Главный редактор и инициатор создания фолианта — заведующий лабораторией биоразнообразия животных Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук Александр Графодатский. Второй инициатор — его давний коллега и единомышленник, известный американский генетик Стив О'Брайен, организовавший два крупных биологических департамента в университете ИТМО (Санкт-Петербург). Третий — Полина Перельман, ведущий научный сотрудник ИМКБ СО РАН.

— Еще 20 лет назад мы лично познакомились с руководителем лаборатории геномного разнообразия из Института национального здоровья (Фредерик, США) Стивом О'Брайеном, — рассказал Александр Графодатский. — Работы друг друга мы знали и до того. Стив прилетел к нам в Новосибирск и предложил сделать книгу, состоящую из одних картинок. То есть вроде бы и наука, но в то же время художественное произведение. Один вид млекопитающих — одна картинка его хромосом. Лучшая идея! В 2006 году первое издание атласа увидело свет. Примерно пятая часть иллюстраций сделана в нашей лаборатории в Новосибирске. Но не все вошло в первое издание, копились данные по новым видам, а вскоре появились методы молекулярной цитогенетики, которые перевели нашу науку на геномный уровень. Несколько лет назад Стив выиграл мегагрант и организовал геномный центр имени Ф. Г. Добржанского в Санкт-Петербургском госуниверситете. Мы решили, что пора собрать второе издание атласа. Это пять лет тяжелого труда для нас и соавторов. Я написал всем друзьям и коллегам в разные места мира, все с удовольствием поддержали идею. Результаты нашего сотрудничества нашли свое отражение более чем в 50 совместных статьях.

Полосатые хромосомы и полеты за кровью буйволов

Многие хромосомы очень похожи друг на друга, поэтому их нужно было научиться различать, чем и занялся Александр Графодатский на заре советской цитогенетики. Тогда использовался метод дифференциальной окраски хромосом, который позволял при специальной обработке получать

на них полоски, и каждая хромосомная пара для идентификации получала свой «полосатый» рисунок. На этой технологии была основана вся человеческая цитогенетика. Как только ученые получили такое мощное оружие, как структура хромосомы, они попытались сразу же применить ее в прикладной сфере — описать хромосомы у сельскохозяйственных животных, выяснить, например, какие отличия есть в хромосоме здоровой и плодовитой линии скота.

— За полгода по указанию академика Дмитрия Беляева я получил карты хромосом всех сельскохозяйственных животных, даже за кровью буйволов пришлось слетать в Азербайджан, а за кровью ишаков в Среднюю Азию, — вспоминает Александр Графодатский. — И хотя я неохотно взялся за эту работу, поскольку занимался до этого благородными хищниками, оказалось, и у скота есть множество интересных перестроек хромосом. Кроме того, была и практическая польза от этой работы. Например, американцы однажды подарили СССР и Бразилии породу мясных быков. Мы обнаружили, что эти быки оказались носителями транслокации 1.29, значит, у них резко снижена репродуктивная способность и как семенной скот использовать их нельзя. То есть нам отдали ненужный продукт — по сути, вышла экономическая диверсия.

За деревьями не видно леса

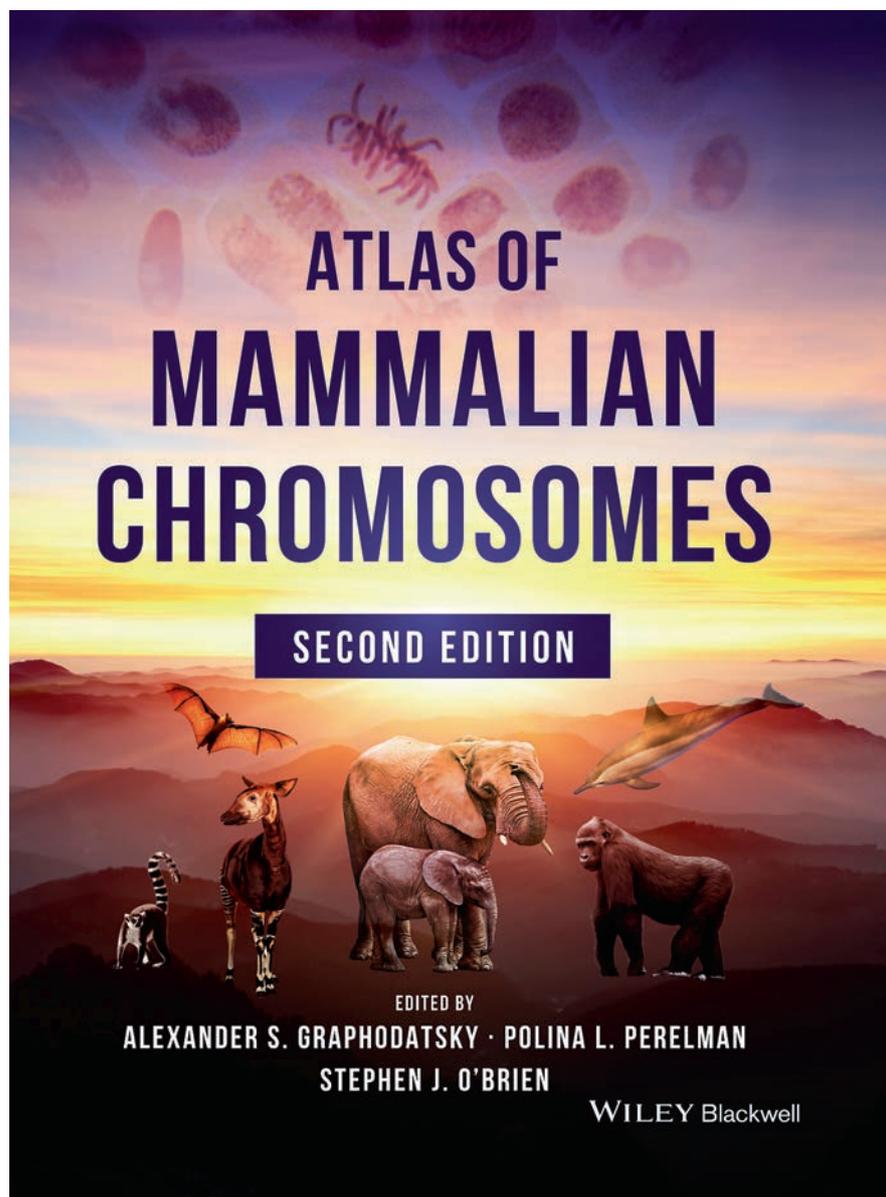
До появления хромосомного анализа животных относили к одному виду чисто внешне, морфологически. Но с появлением этого метода выяснилось, что, например, с виду абсолютно одинаковые мыши, живущие буквально в одном стогу сена, не имеют

никаких родственных связей. А когда появились методы молекулярной цитогенетики, стало возможным сравнивать совсем разные виды млекопитающих и искать в них общие фрагменты. Оказалось, что кит и слон — дальние родственники.

Хромосомный анализ — это единственный способ увидеть весь геном целиком, в отличие от расшифровки ДНК. Если сравнивать на примере фотосъемки, это вид сверху на целый лес, в котором секвенирование ДНК видит отдельные деревья, а чаще даже отдельные листья. И здесь вспоминается пословица «За деревьями не видно леса» — без хромосомного анализа расшифровка генома — просто куча крошечных обрывков, из которых нужно склеить связный текст, но сделать это крайне сложно.

Чтобы детально секвенировать геном, его нужно очень тщательно порвать. Чем мельче он порван, тем подробнее он будет прочитан. Затем эти крошечные отрезки необходимо склеить в правильном порядке, и с этой процедурой самая большая проблема. На составление генома человека ушло \$2,5 млрд. Это, безусловно, самый полный и подробный геном из всех полученных: его расшифровывали тысячи раз в разных лабораториях мира, но, тем не менее, до сих пор нельзя сказать, что и он сделан безупречно.

Месяц назад в Nature появилась статья, что ученые впервые в мире прочитали X-хромосому человека от точки до точки, а выражаясь языком генетиков — от теломеры до теломеры (конечный участок хромосомы). Именно этим и предлагает заняться проект консорциума Vertebrate Genome Project (VGP) — признать все ранее сделанные геномы некачественными



и собрать огромную открытую базу или библиотеку геномов, сделанных практически без ошибок.

Сегодня неизведанных уголков даже у человеческого генома остается предостаточно. А качество геномов других млекопитающих не поддается никакой критике. Все расшифрованные и составленные геномы сегодня похожи на книжку, до которой добралась кошка и весь день чесала об нее когти. Конечно, если нужно посмотреть какой-то конкретный ген, например у голого землекопа, и сравнить его с этим же геном у другого животного, то, скорее всего, вы без труда найдете в геномах эти отдельные гены и некоторые их последовательности. Иначе говоря, в этой рваной книге легко можно прочесть отдельные фразы и даже целые большие абзацы. Но вы никогда не узнаете, о чем она, потому что в ней далеко не все страницы сохранились и расположены в нужной последовательности. Когда говорят, что геном прочитан с достоверностью 60%, некоторые ученые считают, что это высокий показатель. Но вы представьте себе книгу, в которой только 60% слов стоят на своих местах.

Карта ГИС для сборки генома

— Мы брали кусочек или целую хромосому хорошо изученного вида животного или человека и локализовали ее на хромосоме кошки или, допустим, обезьяны, — рассказывает Александр Графодатский. — После таких сравнений и совпадений мы могли с полным правом говорить, что одинаковые отрезки генома у разных видов, совпадающие по местоположению на хромосоме, отвечают в организме за одни и те же процессы. Это называется «метод хромосомной живописи».

Данные о структуре хромосом — базовая информация, без которой невозможно собрать геном от теломеры до теломеры и не ошибиться. Миллиарды кусочков генома собирает программа, которая от ошибок не застрахована. Вы не можете приземлиться на крышу домика с конкретным адресом, если у вас нет точного плана местности или ГИС-карты. Так же и геном можно собрать хорошо, ориентируясь только на атлас хромосом.

Когда появилась технология чипирования участков хромосом, многие ученые погрузились в эйфорию и махнули рукой на картирование хромосом: мол, теперь мы и так сможем прекрасно определить, где находится ген. В США и Канаде это веяние было таким сильным, что повсеместно закрывали цитогенетические лаборатории. Сейчас они, слава богу, так же повсеместно открываются, поскольку метод чипирования не оправдал всеобщих ожиданий — количество пропусков участков хромосом оказалось колоссальным, и теперь любой врач должен регулярно сдавать экзмен по цитогенетическому анализу, где он демонстрирует свой уровень способности работать с хромосомами при выявлении патологий.

Мечта каждого генетика — секвенировать любимых животных качественно, чтобы каждая хромосома была прочитана от теломеры до теломеры. Консорциум VGP позволяет это сделать, поскольку каждый ученый может вложить свои ресурсы, например, в виде клеточных культур или оставшиеся средства от других проектов. За рубежом это распространенная технология сбора средств — практически краудфандинг, или, говоря по-русски, с миру по нитке. В настоящее время наша американская коллега Анна Кукекова ищет средства на секвенирование генома знаменитой ручной «беляевской» лисицы, хромосомы которой, разумеется, картированы и есть в этом атласе.

Вампиры — хищник — человек

Огромный интерес в связи с мировой пандемией коронавируса у всех вызывают летучие мыши — главный источник многих опасных вирусов. Если в России их совсем мало видов, то в южных странах вроде Бразилии их сотни. Многие из них кровососущие — их называют вампирами. Наверное, будет излишне напоминать, что летучая мышь к мышамгрызунам не имеет никакого отношения. Так же как и морская свинка никак не связана ни со свиньями, ни с морем. Человек генетически намного ближе к мышам, чем летучие мыши. Их родственники — копытные, в частности лошади.

Источником коронавируса стала юнаньская летучая мышь, которая заразила панголинов — симпатичных зверьков, поедающих муравьев и похожих на муравьедов в крупной чешуе или на трубкозуба. Но, как часто случается в эволюционной генетике,

все три этих очень похожих друг на друга животных оказались неродственными.

Панголин — древнейшее эволюционное ответвление от хищников: кошек, собак и хорьков. Муравьед близок к ленивцам и броненосцам, а трубкозуб — к слонам. Из этих троих панголин оказался подвержен тем же болезням, что и человек. Впрочем, о том, что хищники, такие как хорьки, горностаи и ласки, болеют гриппом, было известно еще в середине XX века. Виды, которые болеют одними заболеваниями с человеком, выступают промежуточным носителем, в которых вирус мутирует и обретает новые характеристики, в частности способность заражать людей. Между приматами и неприматами существует много животных с человеческими болезнями: свинья, кошка, мышь, верблюд. Коронавирус пришел к людям от летучих мышей через хищников — панголинов. За несколько лет до этого от летучих мышей через одногорбых верблюдов передан человеку смертельный вирус ближневосточного респираторного синдрома, который не успел широко распространиться как раз в связи с его высокой летальностью. Все виды одногорбых верблюдов также есть в вышедшем атласе тысячи хромосом.

Атлас хромосом выполняет функцию карты местности не только для тех, кто составляет геномы животных, но и для экспериментаторов с вирусами. Чтобы увидеть, как действует вирус на какую-то клеточную культуру, нужно понять, с каким геном мы имеем дело, на каком участке хромосомы происходят перестройки в связи с наступившим заболеванием. Необходим атлас хромосом и для работы с геномами лабораторных животных. Для испытания лекарств и наблюдений за изменениями нужных участков хромосом используются клеточные культуры. Такие же участки хромосом есть и у человека, и они отвечают у него за те же процессы, что и у лабораторных животных. Таким образом, проверяются и химические, и биологические воздействия на клетки, которые находятся в организме. При этом необходимо постоянно сверяться с атласом, как с компасом, чтобы четко определять локализацию исследуемых генов на хромосомах.

Еще один уровень мира Божьего

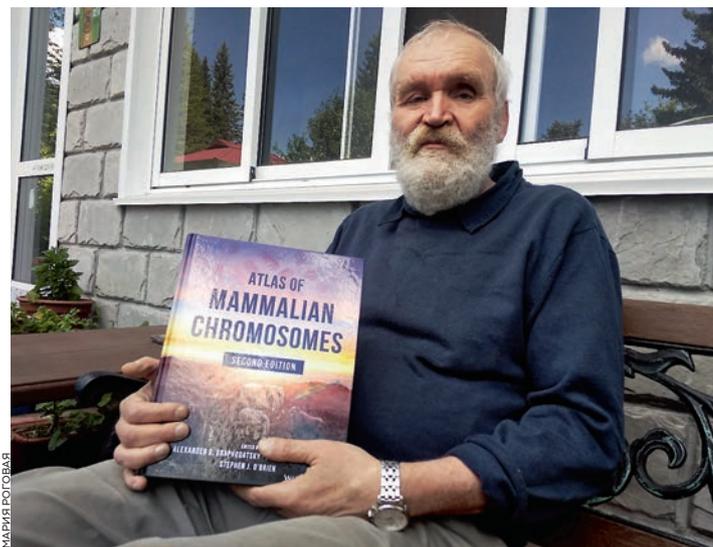
Александр Графодатский с удовольствием держит тяжелую книгу в руках и подводит лирический итог своего полувекового труда:

— Последние пять лет я провел под знаком атласа, окруженный верными друзьями и лихими подругами. Требовалась не только тихая лабораторная работа. Чего, например, стоили героические экспедиции Виолетты Беклемишевой на Чукотку и Курилы за видами моржей, тюленей и китов. Или гоп-стоп-акции Полины Перельман в коллекциях культур клеток и зоопарках Америки, спецоперация Светланы Романенко и Насти Проскуряковой в Англии, когда под предлогом измерения шпилей соборов в Кембридже и Кентербери были вывезены коллекции клеток сотни ключевых видов, важнейших для понимания особенностей организации геномов млекопитающих, а также погоня Владимира Трифонова за африканским носорогом.

Работа с атласом включила и мои 46 лет в цитогенетике: в этой книге есть несколько картинок из моего диплома 1974 года и, конечно, работы всех моих коллег. Начиная с советских времен, нас вдохновлял Дмитрий Беляев, по инициативе которого я начал изучение хромосом многих видов, включая домашних и пушных млекопитающих; Владимир Шумный, поддерживающий нас даже в самые мрачные времена, и Игорь Жимулев, с которым мы вместе организовали новый институт, где все мы сегодня и трудимся. За работы, связанные с созданием атласа, научная молодежь ежегодно получает престижные международные и отечественные премии, такие как «Л'Ореаль—ЮНЕСКО» или премия им. Д. К. Беляева. Но самое важное для меня и моих отечественных и зарубежных коллег — это возможность любоваться картинами как произведениями цитогенетического искусства и восхищаться еще одним уровнем мира Божьего, доступным лишь избранным. Остальные могут пользоваться атласом как зоологическим и филогенетическим справочником. Теперь мы, наконец, что-то знаем про хромосомы более тысячи видов млекопитающих, но всего-то их 6,6 тыс., так что большая часть работы по их изучению еще впереди.

МАРИЯ РОГОВАЯ

—Заведующий лабораторией биоразнообразия животных Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН Александр Графодатский с атласом в руках



Атлас хромосом выполняет функцию карты местности не только для тех, кто составляет геномы животных,

но и для экспериментаторов с вирусами. Чтобы увидеть, как действует вирус на какую-то клеточную культуру, нужно понять, с каким геном мы имеем дело