

«Фантом» светлого будущего

Успешно завершился очередной этап проекта «FANTOM», цель которого — выяснить, как функционируют гены в различных тканях и клетках. Несмотря на название, «FANTOM» не ищет темные «призраки прошлого», а открывает грандиозные перспективы в светлое будущее. Результаты этой перспективной работы имеют большое практическое значение для развития современной медицины и фармацевтики

ОБ ИСТОРИИ ПРОЕКТА

Проект FANTOM (Functional Annotation of Mammalian Genomes), аббревиатура которого расшифровывается как «функциональная характеристика генома млекопитающих», стартовал в 2000 г. Цель проекта заключалась в составлении атласа геномной активности в клетках и тканях млекопитающих и прежде всего человека. В основу была положена методика кэп-анализа экспрессии генов для определения последовательности ДНК, с которых начинается считывание генетической информации. Методика была разработана в 90-е годы прошлого столетия в японском Институте физико-химических исследований под руководством Йошихиде Хайяшизаки. Работа над проектом организована по принципу аутсорсинга — данные лежат на серверах, а более 250 ученых из 114 лабораторий 20 стран мира скачивают и анализируют постоянно обновляемую информацию. Усилия исследователей направлены на то, чтобы последовательно приближаться к пониманию работы генома.

О СУТИ РАБОТЫ

В организме человека функционирует около 400 различных типов клеток, которые обеспечивают формирование органов и тканей тела. Поразительно, что абсолютно все клетки нашего организма содержат одинаковые гены и при этом клетки разных тканей кардинально отличаются друг от друга: клетки печени не похожи на нервные или на клетки крови. Причины таких различий заключаются в том, какую именно часть генома они используют в процессе своего индивидуального развития и метаболизма. Очевидно, что работа генов неодинакова в разном месте и в разное

время. Но как это регулируется — является самым главным секретом нашего генома. Специфическую активность в различных типах клеток и тканей определяют промоторы, которые запускают работу гена, а также энхансеры — усилители геномной экспрессии. В результате проекта FANTOM удалось идентифицировать более 180 000 промоторов и 44 000 энхансеров в 180 типах клеток человека. Выяснилось, что регуляция степени транскрипции специфична для определенных типов клеток и в каждой из них реально функционирует совсем немного генов. Кроме того, был составлен атлас активности 1500 регуляторных белков в разных клетках. Это своего рода наглядная глобальная база данных в отношении регуляции. Теперь можно увидеть не только где и какие гены работают, но и как они регулируются — то есть понять, как те или иные клетки обретают свою индивидуальность. Что это дает с практической точки зрения?

О ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗЕ

Главный потенциал данной работы лежит в практической сфере. С практической точки зрения этот проект имеет даже большее значение, чем «Геном человека». Прочтение последовательности кода ДНК, смысла которого мы пока не понимаем, это не расшифровка генома, а наоборот — зашифрованное послание, которое надо расшифровать. Проект FANTOM как раз и нацелен на истинную расшифровку генома, объясняя, как именно функционируют гены. Благодаря этому появилась возможность понять, почему клетки тканей имеют индивидуальный клеточный тип, что приближает нас к управлению дифференцировкой тканей и клеток. Это один из фундаментальных

вопросов биологии и, кроме того, это очень важно для регенеративной клеточной медицины. На основе последовательности промотора можно создавать генно-инженерные конструкции для исследовательских целей, направленной на дифференцировку клеток и разработку геномной терапии различных заболеваний, например, рака. Это открытие имеет большой потенциал, поскольку позволяет обнаружить нарушения на молекулярном уровне.

О ГРАНДИОЗНЫХ ПЕРСПЕКТИВАХ

Глобальность и понимание актуальности проекта FANTOM была по достоинству оценена мировым сообществом. В рамках исследования было установлено, какие именно гены используются в каждой из клеток человеческого тела и какие участки генома этим управляют. Эти данные впервые позволили получить целостное представление о структуре сложной сети молекулярных взаимодействий, поэтому атлас активности генов имеет огромный потенциал для перспективных исследований. В отличие от проекта Encode, анализировали не раковые линии, а неповрежденные клетки, поскольку для понимания работы генома необходимо прежде всего понять принцип функционирования здоровых клеток. Но в дальнейшем эти же методы позволят изучить геномную активность и в патологических клетках пациентов с различными заболеваниями. Анализируя взаимосвязи активности генов и механизмы поломки на молекулярном уровне, можно понять, как и какие изменения в геноме приводят к заболеваниям. Таким образом, начинается освоение областей регенеративной медицины и персонализированной терапии и фармацевтики.

Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук