

Геномные снайперы

В 2012 г. инструментарий геной инженерии пополнился новой белковой системой, позволяющей со снайперской точностью модифицировать ДНК более высокоорганизованных, чем бактерии, организмов: от дрожжей до людей. С помощью технологии TALEN ученым удалось изменить целевые гены у различных высших животных, от рыбки данио до миниатюрной свиньи

Когда в 1970-х гг. зарождалась совершенно новая область науки – геновая инженерия, оптимистам казалось, что до всеобщего благоденствия уже рукой подать. Что в недалеком будущем по полям будут бродить специально сконструированные коровы, дающие в день по цистерне молока и бифштексы со вкусом шоколада, а врачи вылечат все наследственные болезни, заменив больные гены здоровыми. Пессимисты, в свою очередь, вещали о скором выведении разнообразных кровожадных монстров и особых пород модифицированных людей, низведенных до состояния рабочего скота.

Нужно сказать, что все эти ожидания почти оправдались – по крайней мере, для микроорганизмов: сегодня по желанию действительно можно «собрать» почти любой бактериальный геном, были бы необходимые средства. Но вот с высшими организмами (эукариотами*) все оказалось гораздо сложнее...

Одна из основных причин такого отставания заключается в том, что манипулировать большим геномом таких организмов гораздо труднее, чем геномом бактерий. Относительно маленькие бактериальные генетические последовательности достаточно легко разрезать в особых точках при помощи давно известных ферментов-рестриктаз, а потом собрать заново в нужном порядке. А вот экспериментальных «инструментов», пригодных на то, чтобы прицельно вырезать из ДНК человека (или коровы) какой-то участок и заменить его на другой, до недавних пор просто не существовало.

Все существующие на сегодня трансгенные животные и растения были получены с помощью очень ограниченного числа методов, которые, к тому же, являются малоэффективными (обычно удается генетически трансформировать лишь одну клетку из тысячи) и ладают невысокой точностью (чужеродный генетический

материал часто встраивается не в то место, куда планировалось). В результате ученым удавалось получать далеко не каждое запланированное изменение свойств организма.

Однако за последние годы, с ростом понимания действия ферментов, специфично узнающих и изменяющих участки ДНК, инструментарий генетической инженерии начал стремительно расширяться: появились несколько ферментных систем, позволяющих прямо-таки со снайперской точностью разрезать и модифицировать ДНК эукариот.

Даже сами названия их звучат загадочно для человека непосвященного: TALEN, CRISPR, нуклеазы с цинковыми пальцами, мегануклеазы... Как правило, все эти конструкции состоят из двух частей: одна расщепляет молекулу ДНК, а другая связывается с определенной нуклеотидной последовательностью, тем самым определяя специфичность расщепления. Казалось бы, все просто, но на расшифровку кода соответствия между последовательностями ДНК и узнающих их белков потребовались многие годы работы научных коллективов.

Теперь исследователи могут вводить нужные белки (или кодирующие их генетические последовательности) в клетку и модифицировать геном непосредственно в ней. Например, в 2012 г. с помощью TALEN-нуклеаз американские исследователи из Миннесотского университета с очень высокой эффективностью модифицировали геном свиней, изменив один из генов, отвечающих за регуляцию уровня холестерина в крови. Затем из таких мутантных клеток были клонированы поросята, положившие начало линии животных, которую можно использовать в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний.

А ученые уже говорят о том, что с помощью таких искусственных нуклеаз в недалеком будущем станет возможным заменять мутантные гены на нормальные в раковых клетках, или удалять из генома больных СПИДом укоренившийся там вирус иммунодефицита человека... Вот так геномные снайперы становятся геномными редакторами.

© Д. О. Жарков, 2013



* Эукариоты – более сложно организованные (по сравнению с бактериями) одноклеточные и многоклеточные организмы с хорошо оформленным клеточным ядром

Ключевые слова: геновая инженерия, технология TALEN
Key words: gene engineering, TALEN technology

На картине «Ферма», созданной в 2000 г., американский художник Алексис Рокман отразил свои представления о будущем сельского хозяйства, основанном на продуктах геной инженерии.
Courtesy Alexis Rockman
The Farm 2000, 96x120". Oil and Acrylic on Wood Collection JGS Inc, New York