

ЦЕНТРЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ПОСТГЕНОМНУЮ ЭРУ

М.П. Мошкин¹, И.Е. Колосова²

¹ Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: mmp@bionet.nsc.ru;

² Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения РАН,
Новосибирск, Россия

Вопрос о том, как работает живой организм, актуален для каждого из нас. Поскольку каждый из нас – организм, пока жив. Его изучение всегда начинается с «морфологического» описания, которого, как правило, недостаточно для понимания механизмов функционирования. Насколько ошибочными могут быть умозрительные построения, опирающиеся исключительно на морфологию, хорошо иллюстрируют взгляды античных ученых на функцию головного мозга. Этому «материальному субстрату» высшей нервной деятельности Аристотель, как и его коллеги, отводили роль хранилища воды и слизи для охлаждения крови, а также спермы, поступающей из мозга по венам вокруг ушей. Современная методология изучения функций была заложена в XVII в. английским врачом В. Гарвеем, который одним из первых начал сознательно манипулировать структурами организма с целью понять их предназначение. И сегодня, спустя столетия, этот подход не утратил своей актуальности: направленные воздействия на живые системы остаются основным методом экспериментального изучения механизмов их функционирования. Изменился лишь масштаб: в наше время объектами манипуляций все чаще становятся как крупные экосистемные образования (например элементы ландшафтов), так и мелкие структуры живых организмов (клетки, органеллы, молекулы).

Ключевые слова: лабораторные животные, трансгенные мыши, нокаут, репродуктивные технологии, центр генетических ресурсов.

Сравнительно недавно произошло поистине эпохальное событие, которое задало вектор научных исследований на многие десятилетия вперед: в 2001 г. две конкурирующие научные команды – HUGO и Celera Genomics – объявили о первых расшифровках генома человека (Lander *et al.*, 2001; Venter *et al.*, 2001). Составление полного списка нуклеотидных последовательностей ДНК человека (а заодно и некоторых наиболее изученных видов животных) можно смело отнести к одному из самых грандиозных морфологических описаний.

Однако сам факт расшифровки «генетического» текста не предполагает его «понимания». На ум приходят такие классические книги, как Библия, которые читаются, перечитываются и переистолковываются многократно. В случае же «генетического» текста ситуация усложняется

тем, что сам процесс «считывания» информации происходит поэтапно, и на каждом из них возможны корректировка и перекодирование. В итоге элементарное событие на уровне *генотипа*, начинающееся с транскрипции конкретного гена, на уровне *фенотипа* приобретает достаточную неопределенность.

Чтобы разобраться в этих хитросплетениях, неизмеримо более сложных, чем взаимодействия между органами и клетками, ученые вновь вынуждены прибегать к манипуляциям структурами. Однако в отличие от «постгарвеевского» времени в «постгеномную» эру в их распоряжении находятся уже не десятки видимых глазом структурных образований, а около 25 тыс. генов. Именно таковы размеры геномов человека и многих видов млекопитающих, используемых современной наукой в качестве модельных объектов.

Возможность целенаправленного генно-инженерного манипулирования резко увеличила темпы накопления знаний о роли отдельных генов и их комбинаций в реализации программ индивидуального развития, в реакциях организма на различные факторы среды, а также в понимании патологических процессов, имеющих генетическую природу. Простой наукометрический анализ, заключающийся в запросе на сайте PubMed научных статей, в которых упомянуто словосочетание «трансгенные мыши», дает более 90 тыс. ссылок (рис. 1). И это при том, что впервые такие мыши были получены всего лишь 20 лет назад!

Мыши как объект и инструмент современной науки

Но почему, собственно, мыши? Не секрет, что львиная доля научных исследований ориентирована на обеспечение здоровой и продолжительной жизни людей. А среди всего многообразия экспериментальных объектов именно мыши попадают в точку оптимума при учете двух факторов – генетической близости к человеку и доступности для исследования (рис. 2). Бактерии, дрозофилы и другие беспозвоночные, безусловно, более удобны для содержания в лабораторных условиях, но по многим характеристикам, в том числе генетическим, слишком далеки от человека.

Обезьяны и свиньи, напротив, наиболее близки к людям, однако содержание и изучение подобных многокилограммовых объектов требует значительных материальных затрат и, кроме того, ограничивается этическими соображениями.

Итак, в качестве наиболее приемлемого компромисса для исследователей остается мышь с заданными генетическими свойствами. Какие же возможности открываются при ее изучении? Во-первых, мы можем приблизиться к пониманию роли и места генетических процессов в формировании фенотипа в широком смысле этого слова, т. е. в регуляции морфологического развития и в обеспечении физиологических и поведенческих функций. Здесь одним из наиболее продуктивных подходов является строго адресованное «выключение» (*нокаутирование*) отдельных генов или, наоборот, усиление их функции. Во-вторых, благодаря генно-инженерным методам, появилась возможность прямого наблюдения за процессами, происходящими в организме. И, наконец, созданы трансгенные мыши, которые могут стать реальными звеньями в биотехнологических цепочках, связанных с производством лекарственных препаратов. Иными словами, трансгенная мышь сегодня выступает сразу в трех ипостасях: она может быть и *объектом исследования*, и его *инструментом*, и *производственной мощностью* в биотехнологическом цикле.

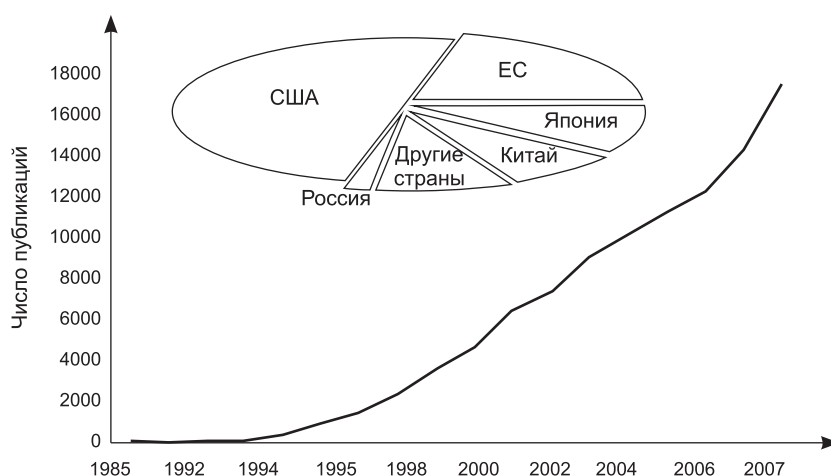


Рис. 1. Кривая роста числа публикаций о трансгенных мышах и вклад разных стран мира (круговая диаграмма) в общее число публикаций. Данные получены на основе запроса (transgenic mouse) на сайте PubMed.

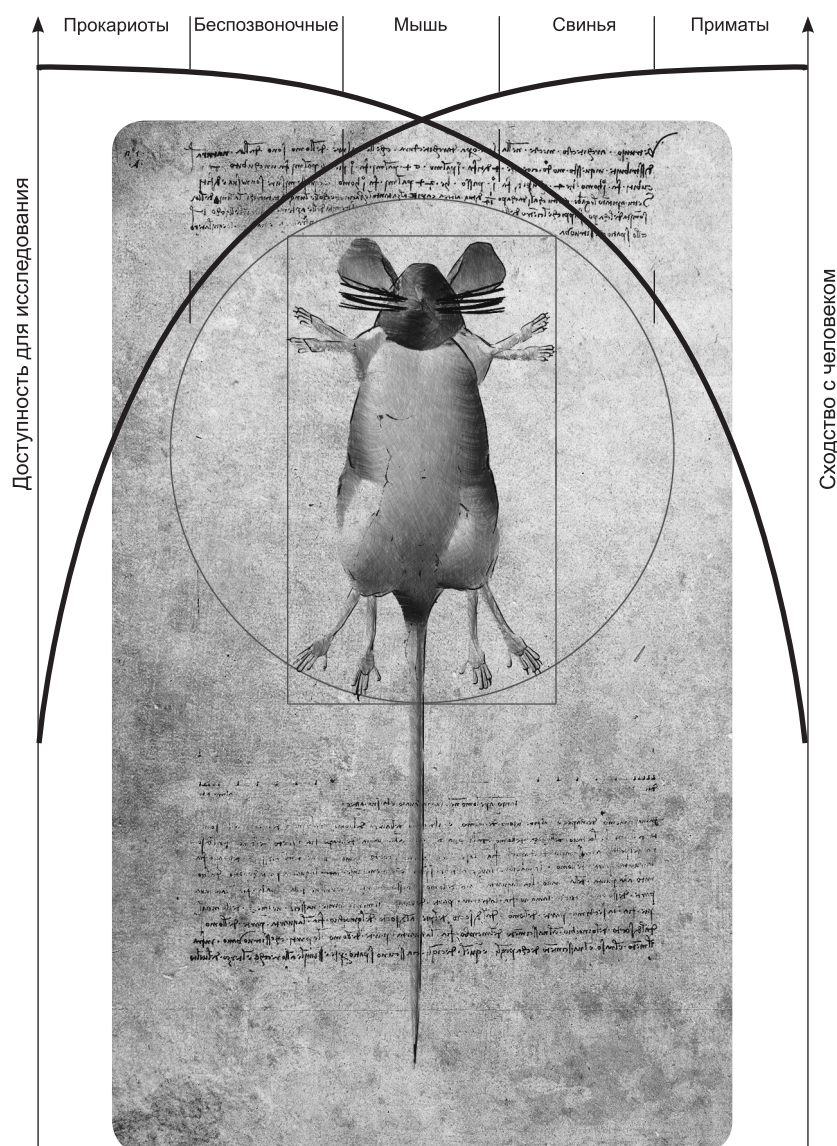


Рис. 2. Мышь как оптимальный модельный объект в координатах «доступность–адекватность» (по: Мошкин, 2008).

Генный нокаут

Сегодня редкая зарубежная статья, посвященная механизмам функционирования организмов, обходится без использования нокаутных животных. Значимость этого подхода отмечена Нобелевской премией 2007 г. в области физиологии и медицины, которую разделили М. Капекки (США), О. Смитис и сэр М. Эванс (Великобритания). Премия была присуждена за «Открытие принципов введения специфических генных модификаций в организм мышей посредством эмбриональных стволовых клеток», т. е. за изобретение *метода нокаута* отдельных

генов. С его помощью удалось показать, что выключение гена может повлиять не только на контролируемые им «целевые признаки», но и на многие другие характеристики организма. Это хорошо известное классическим генетикам *плейотропное действие* генов. Однако масштабы плейотропии, которые наблюдаются при изучении нокаутных генотипов, часто превосходят самые смелые ожидания. При этом наши современники нередко попадают в ситуации, подобные аристотелевой в отношении роли мозга.

В качестве примера приведем курьезный случай, произошедший в одной из лабора-

торий Женевского университета. Внимание профессора У. Шиблера и его коллег привлекло семейство белков PAR bZip, объединяющее три транскрипционных фактора, чья экспрессия меняется в строгом соответствии с суточным ритмом (Gachon *et al.*, 2004). Для выяснения их роли в работе биочасов были созданы мыши с нокаутом соответствующих генов, по одному и в комбинации. И здесь исследователи столкнулись с неожиданным явлением: суточный ритм не только не исчез, но дополнился отчетливым недельным циклом. В кулуарах уже стали обсуждать глубокий биологический смысл «библейской недели», но все разрешилось самым прозаическим образом.

Появившийся у нокаутных мышей недельный ритм проявлялся главным образом в массовой гибели животных по понедельникам и четвергам. Выяснилось, что согласно графику уборки помещений, в эти дни работали пылесосы, шум которых вызывал у животных эпилептические припадки. Специальное исследование показало, что выключение транскрипционных факторов приводило к резкому росту возбудимости мышей, обусловленному дефицитом фермента, катализирующего превращение витамина B6 – кофактора ферментов, участвующих в поддержании баланса важнейших нейромедиаторов. Содержательная часть этой работы опубликована в журнале «Genes and Development» (Gachon *et al.*, 2004), а анекдотическая распространяется как устное предание.

Другая важная истина, открывшаяся при изучении нокаутных животных, заключается в том, что мы недооцениваем *компенсаторные возможности* организмов. Некоторые исследователи были разочарованы, не увидев ожидаемых фенотипических проявлений, которые «обязаны» иметь место при выключении того или иного гена. Это явление обусловлено тем, что перманентный дефицит продуктов экспрессии конкретного гена может компенсироваться в ходе онтогенетического развития за счет других систем организма. Таким образом, на примере каждой нокаутной линии мы исследуем не только роль определенного гена, но и работу компенсаторных механизмов, что само по себе интересно и важно.

Управление экспрессией *in vivo*

Для преодоления проблем, обусловленных компенсацией генных нокаутов, нужно не просто выключить тот или иной ген, а изменить его экспрессию в строго определенное время. В этой публикации намеренно не приведены результаты замечательных работ по подавлению экспрессии путем введения так называемых *антисмысловых*, или *малых, интерферирующих РНК* (*small interference RNA – siRNA*) – это отдельная важная тема. Основное внимание уделено трансгенным животным, имеющим наследственно закрепленные свойства, благодаря которым можно управлять активностью генов с помощью простых фармакологических препаратов.

Для этого создают *генетические конструкторы*, в которых экспрессию гена контролирует *промотор* (участок ДНК перед самим геном), запускаемый определенным лекарственным препаратом (*drug-inducible systems*, DIS, – генные системы, индуцируемые лекарством). Одна из первых систем такого рода основана на использовании тетрациклина (Tet) или его производного – доксициклина. Генно-инженерные конструкции, регулируемые этими веществами, получили названия Tet-off или Tet-on, в зависимости от того, подавляется ли экспрессия гена удалением (off) или добавлением (on) антибиотика. Работу подобных систем наглядно иллюстрирует трансгенная линия мышей, у которой Tet-off или Tet-on системы регулируют экспрессию гена *зеленого флюоресцирующего белка* (*green fluorescence protein – GFP*), также внедренного в мышинный геном. У таких мышей можно наблюдать экспрессию гена по флюоресценции ушных раковин, которая возникает в ответ на добавление (Tet-on) или удаление (Tet-off) из питьевой воды антибиотика (Szulc *et al.*, 2006). Причем это свойство передается по наследству.

Но существуют и более интересные приложения Tet-off/Tet-on систем. Оказывается, под управляемый доксициклином промотор можно поставить небольшой (40–50 оснований) палиндром, частично комплементарный к участку гена, интересующего исследователей. При экспрессии будут нарабатываться так называемые *шпилечные РНК*, которые связываются с соответствующими последовательностями

матричной РНК, что приводит к разрушению последней и ингибированию синтеза белка (Szulc *et al.*, 2006).

Таким образом, созданы предпосылки для получения генно-инженерных систем, позволяющих запускать или подавлять экспрессию нужного гена у лабораторной мыши в любой заданный момент времени простым введением антибиотика. Имеются и другие трансгенные конструкции, которые позволяют управлять экспрессией целевых генов в нужное время и в нужном месте.

Визуализация внутренних процессов

Упомянутый выше ген *GFP* используется не только для демонстрации работоспособности Tet-off/Tet-on конструкций. Клетки, полученные от животных с внедренным *GFP* геном, можно наблюдать при их попадании в организм, у которого этого гена нет. Примером применения трансгенного мечения служат работы, посвященные миграции плодовых клеток в материнском организме. При биопсии в тканях некоторых женщин удается обнаружить «мужские» клетки, несущие Y-хромосому (Bianchi *et al.*, 1996). Единственный, не мистический, путь их появления в женском организме — миграция через плацентарный барьер при вынашивании мальчика. Такой *микрочимизм* вызвал бурную дискуссию о патогенетической роли плодовых клеток, поскольку их с высокой вероятностью обнаруживают у рожавших женщин, страдающих аутоиммунными заболеваниями (Johnson, Bianchi, 2004). Но для ответа на вопрос, являются ли чужеродные клетки причиной болезни или они лишь накапливаются в поврежденных тканях, необходимы детальные исследования их перемещения в материнском организме как в норме, так и при экспериментальных повреждениях.

Сделать это непросто, поскольку таких клеток немного, а Y-хромосома является хотя и надежным, но не слишком заметным маркером. Существенно облегчить решение сложной задачи могут все те же «зеленые» трансгенные мыши, производящие *GFP*. Для этого нужно лишь скрестить «зеленых» самцов с обычными самками, а затем проследить пути миграций *GFP*-экспрессирующих клеток в материнском

организме. На основе этого подхода было установлено наличие мужских клеток в тканях мозга самок, причем чаще всего они встречались в отделах, подвергнутых экспериментальному повреждению (Tan *et al.*, 2005). Клетки плода были обнаружены в материнском организме спустя месяц после родов, и некоторые из них дифференцировались в нейроны. Это позволяет предположить участие эмбриональных стволовых клеток в восстановлении поврежденных отделов материнского мозга. Кстати, подобные научные сведения могут быть с пользой применены нашими политиками, агитирующими российских женщин рожать больше.

Применение трансгенных конструкций не ограничивается визуализацией клеточных миграций: оно также позволяет проводить прижизненную регистрацию экспрессии генов, например, изучать динамику их активности с суточным или околосуточным (циркадным) периодом. Для этого были созданы трансгенные мыши, у которых промотор одного из часовых генов (*Per1*) запускал экспрессию люциферазы — фермента, катализирующего образование люминесцирующего продукта. У таких животных можно с помощью оптического зонда наблюдать циклические изменения интенсивности свечения в разных органах с околосуточным периодом (рис. 3), что послужило прямым доказательством сохранения самостоятельной активности периферических биочасов в рамках целого организма.

Мышь как биотехнологическое звено

Выше упоминалось, что трансгенных мышей можно использовать и в биотехнологических циклах, хотя, на первый взгляд, этот грызун как продуцент чего-либо полезного выглядит сомнительно. Но неоспоримым достоинством мыши является их генетическая изученность. Поэтому когда возникла идея получать человеческие антитела не от вакцинированных людей, а от других животных, обратились именно к мышам. Были получены трансгенные животные, у которых мышинные гены, кодирующие легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов, заменили на гены человека (Jakobovits *et al.*, 2007). Это дало возможность использовать мышиную систему иммунного распознавания чужеродных анти-

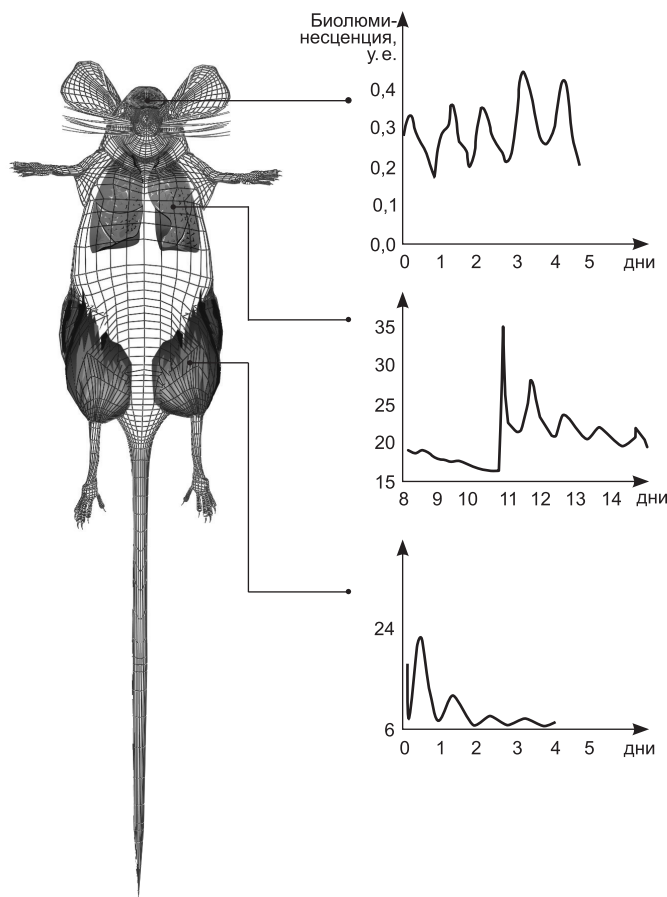


Рис. 3. Циклическая экспрессия гена люциферазы, поставленного под промотор гена циркадных часов (*Per1*).

Суточные ритмы экспрессии демонстрируют и центральный механизм биочасов – супрахиазматические ядра (SCN) и периферические органы и ткани. На рисунке суммированы данные, полученные на трансгенных мышах и крысах (по: Hastings *et al.*, 2003).

генов для получения клонов В-лимфоцитов, вырабатывающих специфические иммуноглобулины человека. На их основе можно создавать *гибридомы* – клеточные линии, полученные путем слияния иммунных клеток с опухолевыми, которые производят моноклональные антитела по уже известной технологии.

Первыми иммуноглобулинами, прошедшими клинические испытания, стали антитела против интерлейкина-8, которые использовали для подавления иммунных процессов при обострении псориаза. Принципиально важно, что ни у одного из пациентов не было выявлено аллергической реакции на иммуноглобулины человека, произведенные с помощью мышей (Davis *et al.*, 1999). В настоящее время стадию доклинических испытаний проходят более десяти вариантов таких иммуноглобулинов, являющихся антителами против различных факторов роста злокачественных опухолей.

Криоархивирование

Расшифровка геномов человека и многих лабораторных животных вкупе с развитием генно-инженерных технологий открыли практически неограниченные возможности для создания живых «экспериментальных моделей». Уже сегодня общее число генетических линий и сточков мышей, содержащихся в мировых центрах «мышеводства», перевалило за 20 тысяч. И число их продолжает стремительно увеличиваться. Достаточно сказать, что один только проект КОМП (Knockout Mouse Project – проект «нокаутные мыши»), организованный по инициативе Национального института здоровья США, нацелен на создание линий мышинных эмбриональных стволовых клеток с нокаутами по каждому гену. По его завершению будет получено около 25 тыс. новых клеточных линий (Austin *et al.*, 2004)! И произойдет это

достаточно скоро: один из участников проекта (Wellcome Trust Sanger Institute) информировал, что его производственные мощности позволяют получать 5 тыс. клеточных линий в год.

Помимо трансгенной технологии важным источником генетического разнообразия модельных животных являются *точечные мутации*. Их получают при введении животным N-этилнитрозомочевина (*N-ethylnitrosourea* – ENU): этот химический мутаген вызывает единичные замены нуклеотидных оснований, что может повлиять на функцию конкретного гена. Правда, в отличие от строго направленного трансгенеза, после воздействия ENU требуется работа по определению локализации точечной мутации в геноме. Тем не менее в рамках только Мюнхенского проекта ENU, стартовавшего в 1997 г., получено более 750 генотипов, на которых проводятся исследования генетических основ предрасположенности к аллергиям, нарушениям нервной деятельности и обмена веществ.

Помимо генотипов, полученных на основе постгеномной методологии, никто не сбрасывает со счетов генетические линии мышей и крыс, выведенные путем направленной селекции. Некоторые из них являются уникальными объектами для изучения генетических механизмов таких социально значимых болезней, как артериальная гипертензия, преждевременная старость, психические расстройства и др. Эти линии неоценимы при испытании новых

средств профилактики и лечения болезней.

В целом, согласно прогнозу, приведенному в «Nature» (Abbott, 2004), существующий список линейных мышей будет доведен к 2025 г. до 300 тыс. линий. И, как пишет автор статьи, генетики уже сегодня готовятся к «мышьному потопу», – в соответствии с общепринятыми нормами для поддержания одной линии мышей нужно содержать 10–12 пар племенных животных и как минимум 50 голов ремонтного молодняка. Все это требует около 3 м³ дорогого виварного пространства. Пока речь идет о десятках генотипов, такой подход вполне приемлем, но если речь идет о тысячах и сотнях тысяч линий, то поддержание мышинных ресурсов в форме племенных ядер становится невозможным. Выход из тупикового положения – создание криоархивов. Подробности криоархивирования можно узнать из статьи С.Я. Амстиславского и М.П. Мошкина «О живой и мертвой воде» (2007).

Здесь же отметим, что сегодня число криобанков с мышинными эмбрионами приближается к 20 (рис. 4). Причем для надежности создаются резервные хранилища. Например, в Центре биоресурсов общества РИКЕН (Тсукуба, Япония) в дополнение к основному криобанку создан резервный, расположенный в 400 км от него в одном из помещений синхрофазотрона, мощный фундамент которого гарантирует от разрушения при землетрясении.

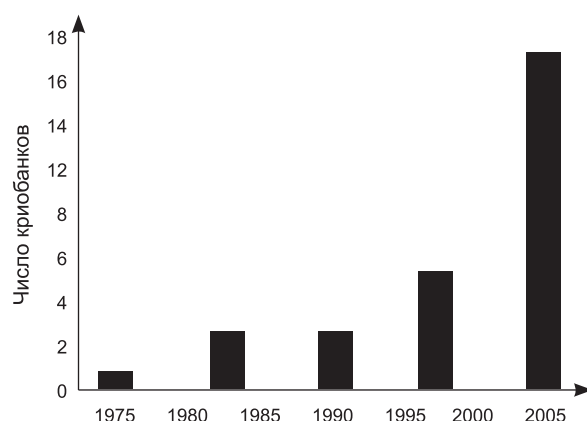


Рис. 4. В 1972 г. был открыт способ криоконсервирования эмбрионов мышей, а в 1976–1978 гг. заложен первый криоархив в Джексонской лаборатории (Бар Харбор, США). В 2005 г. создана FIMRe, в которую вошли 17 центров генетических ресурсов лабораторных животных.

Слева – динамика роста числа мышинных криобанков. Справа – в криобанке Центра биоресурсов (BRC), Тсукуба (Япония).

Международная интеграция генетических ресурсов лабораторных животных

Стремительно увеличивающееся многообразие мышиных генотипов привело к созданию Федерации международных мышиных ресурсов (Federation of International Mouse Resources – FIMRe), призванной координировать работу национальных центров. FIMRe объединяет 17 центров, расположенных в Северной Америке, Европе, Азии и Австралии, которые поддерживают коллекции генотипов и, согласно договоренности, стремятся избегать дублирования. Эти коллекции пополняются как за счет собственной генетико-селекционной и генно-инженерной работы центров, так и за счет вкладов научно-исследовательских лабораторий различной ведомственной принадлежности. Алгоритм взаимодействия конкретного ученого и FIMRe представлен в статье Yoshiki и соавт. (2009).

Уже сегодня намечается отчетливая тенденция к сокращению обмена племенными животными в пользу криопродуктов. Можно предсказать, что реализация проектов, подобных КОМР, приведет к включению в мировой оборот модельных организмов линий эмбриональных стволовых клеток с заданными изменениями генотипа, а затем и генно-инженерных

конструктов, которые можно будет заказывать по каталогам, как обычный химреактив. Это особенно эффективно с точки зрения биобезопасности, поскольку риск трансграничного обмена нежелательными микроорганизмами невозможно исключить даже при самом тщательном санитарном контроле.

Но все эти блага прогресса доступны только тем странам, в которых есть центры, обеспечивающие полный цикл работы с генетическими ресурсами, т. е. имеющие в своем составе криобанк, лаборатории репродуктивных технологий и трансгенеза, и в которых племенное разведение и содержание животных проводятся в соответствии с международными требованиями. Важнейшим из них является защита животных от видоспецифических инфекций – specified pathogen free (SPF).

Единственный в России питомник SPF-животных, сертифицированный в соответствии с международными стандартами, расположен в Пущинском научном центре. Если же двигаться на восток от Пушино-на-Оке, то следующий центр разведения SPF-животных обнаружится только в Пекине (рис. 5).

Все остальное пространство между этими географическими точками абсолютно свободно от животных, свободных от патогенов. О том, что



Рис. 5. Образованная в 2006 г. Азиатская ассоциация мутантных мышей (AMMRA) объединяет сегодня 9 центров генетических ресурсов лабораторных животных.



Рис. 6. Строящийся SPF-виварий Института цитологии и генетики СО РАН – основа первого в Сибири центра генетических ресурсов модельных животных.

делается Сибирским отделением РАН (рис. 6) для заполнения этого вакуума, можно прочесть в журнале «Наука из первых рук» (2008, № 4).

От структуры – к функции

В одном из воспоминаний Нобелевский лауреат Д. Уотсон (1969) пишет о том, что начинал научную карьеру как орнитолог, и с тех пор ему крайне хотелось узнать, каким образом в череде поколений обеспечивается устойчивое повторение сложнейших орнаментов, украшающих самцов многих видов птиц. Вместе с Ф. Криком он внес весомый вклад в решение этой проблемы, расшифровав структуру ДНК. Сегодня после полной расшифровки геномов человека и многих других видов организмов мы имеем все теоретические и технологические предпосылки для следующего шага в нашем стремлении понять, каким образом генетическая информация трансформируется в «истории жизни» отдельных особей.

У этой фундаментальной задачи, скорее всего, нет простого решения. Более вероятно, что оно будет формироваться как интегрированный результат огромного числа частных знаний о «траекториях», ведущих от гена к признаку или от генных сетей – к фенотипу. И в этом «технологическом» цикле познания живых систем (*от морфологического описания – к физиологическому объяснению*) облигатным элементом являются исследования на животных с заданными генетическими свойствами.

Необходимость в накоплении конкретных знаний диктуется не только невообразимой сложностью живых организмов, но и отсутствием «типовых конструкций» в рамках каждого биологического вида, включая человека. Поэтому в исследования, ориентированные на поиск методов лечения «больных, а не болезней», привлекается все большее число живых генетических «моделей». Одним из стимулов для создания подобных моделей служит стремительное накопление информации о генах, ассоциированных с той или иной патологией. Но это лишь первый шаг, далее следует получение соответствующих модельных животных, анализ механизмов генетически детерминированного патогенеза, поиск адекватных средств коррекции.

Следует отметить, что частоты генов, ассоциированных с болезнью, и сам характер этих ассоциаций имеют этнические особенности. И в этой связи создание условий для реализации вышеперечисленного комплекса исследований входит в разряд национальных приоритетов, поскольку «спасение утопающих – дело рук самих утопающих». Этот тезис находит отражение в стремительно растущем числе центров генетических ресурсов лабораторных животных, создаваемых во всех развитых странах, где они входят в список национальных приоритетов и рассматриваются как один из символов государственности наряду с гимном, гербом и флагом. И такое положение вполне заслуженно, поскольку эти центры являются неотъемлемым элементом научно-технологического комплекса, призванного решить одну из главных задач государства: *обеспечить здоровье нации через здоровье отдельных граждан.*

Благодарности

РФФИ – за финансовую поддержку, Л. Овчинниковой и А. Харкевичу – за литературно-художественное оформление.

Литература

- Амстиславский С.Я., Мошкин М.П. О живой и мертвой воде // Химия и жизнь. 2007. № 9. С. 34–41.
- Мошкин М.П. Постгеномная эра, или Зачем нужны 300 тысяч линий мышей // Наука из первых рук. Новосибирск: Сиб. отд-ние РАН, ООО «Инфо-

- лио», 2008. № 4. С. 16–53.
- Уотсон Д.Д. Двойная спираль (Воспоминания об открытии структуры ДНК). М.: Мир, 1969.
- Abbott A. Geneticists prepare for deluge of mutant mice // *Nature*. 2004. V. 432. № 7017. P. 541.
- Austin C.P., Battey J.F., Bradley A. *et al.* The knockout mouse project // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. № 9. P. 921–924.
- Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J. *et al.* Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. № 2. P. 705–708.
- Davis C.G., Gallo M.L., Corvalan J.R. Transgenic mice as a source of fully human antibodies for the treatment of cancer // *Cancer Metastasis Rev.* 1999. V. 18. № 4. P. 421–425.
- Jakobovits A., Amado R. G., Yang X. *et al.* From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice // *Nat. Biotechnol.* 2007. V. 25. № 10. P. 1134–1143.
- Gachon F., Fonjallaz P., Damiola F. *et al.* The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy // *Genes Dev.* 2004. 18. № 12 P. 1397–1412.
- Hastings M.H., Reddy A.B., Garabette M. *et al.* Expression of clock gene products in the suprachiasmatic nucleus in relation to circadian behaviour // *Novartis Found Symp.* 2003. V. 253. P. 203–217.
- Johnson K.L., Bianchi D.W. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? // *Hum. Reprod. Update.* 2004. V. 10. № 6. P. 497–502.
- Lander E.S., Linton L.M., Birren B. *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001. V. 409. № 6822. P. 860–921 (Celera Genomics).
- Szulc J., Wiznerowicz M., Sauvain M.O. *et al.* A versatile tool for conditional gene expression and knockdown // *Nat. Methods.* 2006. V. 3. № 2. P. 109–116.
- Tan X.W., Liao H., Sun L. *et al.* Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? // *Stem Cells*. 2005. V. 23. № 10. P. 1443–1452.
- Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. *et al.* The sequence of the human genome (HUGO) // *Science*. 2001. V. 291. № 5507. P. 1304–1351.
- Yoshiki A., Mekada K., Ike F. *et al.* Distribution of the highest quality mouse resources from the RIKEN BioResource Center // *ВОГиС*. 2009. V. 13. № 3. P. 514–522.

CENTERS OF GENETIC RESOURCES OF EXPERIMENTAL ANIMALS DURING THE POSTGENOMIC ERA

M.P. Moshkin¹, I.E. Kolosova²

¹ The Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: mmp@bionet.nsc.ru;

² Institute of Systematics and Ecology of Animals, SB RAS, Novosibirsk, Russia

Summary

There is no need to prove that the question on how a living organism functions is topical for each of us. Because each of us is the organism – until alive! The only problem is to choose an adequate «tool» for knowledge acquisition. As a rule, research into any biological system be it a cell, individual, or biocenosis commences from a morphological structural description. However, though this stage is necessary, it alone is insufficient for comprehending the functioning mechanisms of a studied system.

A brilliant illustration of how extremely erroneous can be speculations based on only structure descriptions is the concepts of ancient scientists about the brain function. Aristotle, as well as his colleagues, regarded this «materials substrate» of the higher nervous activity as the depository for water and mucus (serving to cool the blood) and for sperm disposed from the brain via the veins around ears. The modern methodological foundations for studying functions were established as early as the 17th century by William Harvey, an English physician, who was among the first to purposefully manipulate with body structures to understand their mission. Even today, several hundred years after, this approach is still topical: directed impacts on living systems remain the main approach to the experimental study of the mechanisms involved in their function. Only the scale has changed as the ever more frequently used objects of manipulation are, on the one hand, large ecosystem-level bodies (for example, elements of landscapes) and, on the other hand, minute structures of living organisms (cells, cellular organelles, and organic molecules).

Key words: laboratory animals, transgenic mice, knockout, technologies of reproduction, genetic resources.