

**«GENOMES – THE LINKAGE TO LIFE» – ДЕВИЗ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНГРЕССА, АВСТРАЛИЯ, 2003 г.**

Тема конгресса: «Геномы – связь с жизнью».

Выбор темы подтверждает признание того факта, что полное секвенирование геномов ряда организмов делает возможным применение традиционных и новых методов генетики к изучению центральных вопросов жизни. На конгрессе генетика будет охвачена во всей ее современной полноте.

Организируются 10 пленарных заседаний и 54 симпозиума, на которых выступят 280 приглашенных участников (из них более 220 неавстралийцев). Будут обсуждаться разнообразные темы фундаментальных исследований, такие, как мутационный процесс, биология развития и эволюция, а также широкий спектр прикладных тем, связанных с сельским хозяйством и медициной, в работе над которыми применяется целый ряд модельных организмов – от вирусов до человека.

Также в повестку будут включены этические и юридические вопросы. С учетом важной роли генетических исследований в процессе создания материальных благ предполагается детальное обсуждение вопросов коммерциализации, патентов, интеллектуальной собственности и доступности данных в государственном (некоммерческом) секторе.

Все участники конгресса будут иметь возможность представить свой постер. В рамках каждого симпозиума на основании предложенных тезисов выступлений будут выбраны один или два спикера.

Одновременно с конгрессом будет проводиться ряд дополнительных встреч и семинаров. Это позволит увеличить число участников и сделать более глубоким рассмотрение ключевых областей исследований, представленных на конгрессе.

Год 2003 отмечает важную веху в генетике – пятидесятилетие с момента публикации работы Уотсона и Крика, посвященной структуре молекулы ДНК. Все то, что последовало из этого открытия, будет обсуждаться и торжественно отмечаться на Международном генетическом конгрессе 2003 года. Участником конгресса будет профессор Джеймс Уотсон.

Программа конгресса составляется Программным комитетом (председатель профессор Дэвид Смит) в сотрудничестве с Международным консультативным комитетом по программе (председатель профессор Чак Лэнгли).

Ваши предложения по темам симпозиумов, семинаров и дополнительных конференций следует направлять профессору Смицу.

Professor David Smyth, Department of Biological Sciences, Monash University, Clayton, Victoria 3186, AUSTRALIA, Phone No: 613 9905 3861; Fax No: 613 9905 5537; e-mail: david.smyth@sci.monash.edu.au

Professor Charles Langley
3342B Storer Hall, University of California, Davis, California, 95616 USA; Phone: 1-530 752-4085; e-mail: chlangley@ucdavis.edu

Сроки:
6 июля 2002 г. – объявление о представлении выступлений.
6 марта 2003 г. – окончательный срок подачи тезисов.

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

1. Доместикация и цивилизация (к 85-летию со дня рождения академика Д.К.Беляева)
2. Биоинформатика – наука третьего тысячелетия
3. Изучение связи между онкогенным и мутагенным эффектами химических канцерогенов и гамма-излучения у мышей
4. Профессор Вадим Александрович Ратнер
5. Вторая научная конференция «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии», посвященная памяти М.Г.Колпакова
6. Севиль Ибрагимовна Раджабли
7. Информационное сообщение



**НАШ АДРЕС
в сети INTERNET
<http://www.icg.bionet.nsc.ru/vogis/>**

ДОМСТИКАЦИЯ И ЦИВИЛИЗАЦИЯ

к 85-летию со дня рождения академика Д.К.Беляева



Научные интересы Д.К.Беляева были очень широки, но две темы интересовали его больше всего. Первая тема – это доместикация, ее механизмы и ее последствия. Здесь он следовал путем великих предшественников. Изучение результатов доместикации дало Ч.Дарвину ключ к пониманию основного механизма эволюции. Сравнение изменчивости диких и домашних растений привело Н.И.Вавилова к формулировке его Закона гомологических рядов. Имя Д.К.Беляева вошло в историю мировой науки благодаря его уникальным работам по экспериментальному воспроизведению самого процесса доместикации и тем важнейшим эволюционным выводам, которые он сделал на основе их анализа [1, 2].

Другая тема, которая волновала ДК в последние годы его жизни, – биосоциальная природа человека. Его взгляд на эту проблему был строго научным и последовательно гуманистическим. Задолго до того как был расшифрован геном человека и стал известен размах внутривидовой изменчивости, Д.К.Беляев утверждал, что в человеческих популяциях существует огромное генетическое разнообразие, которое все не связано с расовыми и национальными различиями. При этом он подчеркивал, что существование генетической компоненты в фенотипической вариации по поведенческим признакам вовсе не означает,

что наше поведение жестко детерминировано генами и никак не зависит от среды и воспитания. Д.К.Беляев лучше, чем кто-либо другой понимал, насколько широки границы варьирования количественных признаков, насколько значительными и неоднозначными могут быть модификации. Он понимал сам и пытался донести до других то, что сам вопрос, что сильнее влияет на тот или иной признак: гены или среда, попросту не имеет смысла. Он утверждал, что природа человека биосоциальна: биологическое и социальное в человеке связаны столь неразрывно, что все попытки анализировать одно в отрыве от другого бессмысленны [3, 4].

Д.К.Беляев подчеркивал, что доместикация животных и растений сыграла решающую роль в формировании современного облика человечества: его биологических особенностей и социальных структур. Современные открытия в области генетики человека, животных, растений и микроорганизмов, новые исторические и археологические находки, данные сравнительной лингвистики в полной мере подтверждают это утверждение. Более того, они показывают, что многие проблемы современного мира имеют свои корни в самом начале человеческой истории, в те моменты и там, когда и где началась доместикация [5].

Доместикация – это ключ к возникновению цивилизаций. От времени, когда она началась, от набора видов, вовлеченных в доместикацию, от возможности и скорости географического распространения доместифицированных форм зависят уровень и тип цивилизации.

Почему история человечества была такой, какой она была?

Почему на разных континентах возникли столь разные цивилизации?

Почему 500 лет назад испанцы приплыли на кораблях в Америку, вооруженные стальными мечами и ружьями, привезли с собой конницу и порох, книги и ослу и за историческое мгновение захватили Южную и Центральную Америку и разрушили до основания существовавшие там могущественные империи? За несколько лет от великих американских империй не осталось и следа. Испанцы истребили тысячи инков, ацтеков и других народов, и то, что не сделал меч, довершила оспа [6].

Почему все произошло так, а не наоборот? Что помешало инкам и ацтекам приплыть в Испанию и захватить Европу? Почему цивилизации с письменностью, технологиями мореплавания и металлургии, с лошадьми и смертельными эпидемиями возникли в Евразии, а не в Африке, Австралии и Америке?

Эти вопросы возникли не сегодня. Люди давно пытались дать на них ответы.

Долгое время считалось, что есть умные и глупые народы. Из того, что мы знаем сейчас о разнообразии человеческих популяций, абсурдность этого утверждения становится очевидной [7]. Когда мы сравниваем геномы людей, мы обнаруживаем, что 7% различий между ними могут быть приписаны расе, 8% – национальности, а на 85% – это внутривидовые, внутринациональные, то есть индивидуальные различия. Иными словами, каждый русский отличается от любого другого русского и каждый перуанец отли-

чается от любого другого перуанца в 12 раз больше, чем средний русский отличается от среднего перуанца [8]. Важность индивидуальных различий и ничтожность расовых различий прекрасно понимал Д.К.Беляев 20 лет назад [3]. К сожалению, многие до сих пор этого не понимают. Ошибочно думать, что дети амазонских индейцев глупее русских или немецких детей. В самом раннем возрасте дети сельвы знают и умеют гораздо больше, чем наши «телевизионные» дети. Любой индейский ребенок различает сотни видов животных и растений, может назвать их и использовать их свойства. Хотя, конечно, наши дети превосходят индейских в знании того, когда и по какому каналу показывают телепузики, и могут назвать 132 вида покемонов. Для индейских детей знания и интеллект – это вопрос выживания, а для наших – вовсе не обязательные свойства, которые даже успеха в жизни не гарантируют. Итак, идея умных и глупых народов нам следует отвергнуть.

Некоторые считают, что суровый климат стимулирует изобретательность. Может это и так, но все цивилизации возникали в теплом климате, а эскимосы и огнеземельцы мало продвинулись по пути цивилизации. Другие говорят, что умеренный, например, средиземноморский, климат способствует развитию цивилизации. Да, но он характерен и для Калифорнии, и для Чили, и для юга Африки, и для юго-запада Австралии, а только одна цивилизация – средиземноморская – возникла в средиземноморском климате.

Итак, ни один из приведенных выше ответов нельзя считать удовлетворительным. Что же тогда? Тогда – доместикация. Уровень и тип цивилизации зависят от времени, когда она началась, от набора видов, вовлеченных в доместикацию, от возможности и скорости географического распространения доместифицированных форм.

С какой стати доместикация вообще началась? Она ведь началась не везде. Есть множество мест на Земле, где люди до сих пор живут охотой и собирательством. И живут вполне счастливо до тех пор, пока не вступают в контакт с цивилизацией доместикаторов. Я жил среди индейцев Амазонии и Мато Гроссо. Они не глупее и не несчастнее нас. Их духовная жизнь не беднее нашей. Они болеют не больше, не чаще и не тяжелее, чем мы (до тех пор, пока мы не привнесем к ним наши болезни). Они живут не хуже нас – они живут по-другому.

Люди переходили от охоты и собирательства к доместикации, к возделыванию полей и выращиванию скота вовсе не от сознательного стремления к прогрессу. Они сделали это только тогда и только там, когда и где эффективность фермерства превысила эффективность собирательства. Естественно, это произошло не внезапно и не повсеместно. Это был постепенный процесс, когда один источник пищи замещал другой. Индейцы Амазонии живут в основном охотой, рыбной ловлей и собирательством, но они же возделывают временные посадки маниоки. Однако один гектар возделываемой земли дает в 10 раз больше пищи, чем один гектар девственной природы. Следовательно, численность популяций фермеров растет быстрее, чем популяций охотников. Когда эти два образа жизни приходят в контакт, все-

гда побеждает фермер. Не потому, что фермер всегда сильнее, ловчее, умнее и здоровее охотника. Просто на одного охотника приходится 10 фермеров. Поэтому фермеры всегда побеждают – охотники или гибнут, или уходят, или становятся фермерами.

Зададим себе следующий вопрос. Почему в одних районах фермерство возникло раньше, чем в других, было более эффективно и распространялось на большие пространства и с большей скоростью? Чтобы ответить на этот вопрос, мы должны вернуться к истории расселения людей из Африки. Судя по всему, этих расселений было несколько. Люди пришли в Европу и Юго-Восточную Азию более миллиона лет назад, жили там долгое время, а потом исчезли бесследно, вымирая или замещаясь новыми пришельцами из Африки [9].

И наконец, в Африке около 200 тысяч лет назад появляются люди современного типа, и начинается последняя волна расселения. Сорок тысяч лет назад они замещают неандертальцев в Европе. Следует обратить внимание на то, что в пределах Старого Света они двигались довольно медленно, постепенно осваивая все новые и новые территории и давая время местной фауне приспособиться к новому и крайне опасному представителю фауны – человеку. Крупные млекопитающие учатся побиваться этих странных двуногих.

В Австралию и Новый Свет люди вошли как лесной пожар, неся с собой смерть и разрушение. 60 тысяч лет назад они проникают в Австралию и заселяют ее крайне быстро. В Америку они входят 15 тысяч лет назад и за пару тысяч лет достигают Огненной Земли. И эти события отмечены крупнейшим вымиранием, а вернее, поголовным истреблением крупных млекопитающих [10].

Наконец, почти вся Земля заселена людьми. Кому достался Плодородный Полумесяц, а кому и Огненная Земля. Кому было что доместифицировать, а кому и нет. Далеко не все растения и животные подходят для доместикации. Минимальные требования к растениям-кандидатам:

- крупные зерна,
- высокая скорость роста,
- однолетние,
- высокая урожайность,
- высокая пищевая ценность,
- возможность хранения урожая.

А вот географическое распределение травянистых растений, отвечающих этим требованиям: в Плодородном Полумесяце – 33, в Юго-Восточной Азии – 6, в Африке – 4, в Северной Америке – 4, в Центральной – 5, в Южной – 2 [5]. Неудивительно, что доместикация растений началась в Евразии гораздо раньше и была там более эффективной, чем в других районах.

Минимальные требования к животным-кандидатам:

- травоядные или всеядные,
- большая скорость роста и смены поколений,
- возможность размножения в неволе,
- добрый нрав,
- наличие социальной структуры.

А вот географическое распределение млекопитающих, отвечающих только первым двум требованиям: в Евразии 72 – domesticiровано 12 видов, в Африке 52 – domesticiровано 0, в Америке – 24 – domesticiрован 1 вид [5]

Время и место domestикации растений и животных

Вид	Время domestикации (лет до н.э.)	Место domestикации
Растения		
Пшеница, рожь, ячмень, горох, лен	8500	Юго-Западная Азия
Кукуруза, фасоль, подсолнечник	3500	Центральная Америка
Рис, просо, соя	7500	Юго-Восточная Азия
Сахарный тростник, банан	7000	Новая Гвинея
Картофель, маниока	3500	Южная Америка
Сорго, африканский рис	4000	Западная Африка
Животные		
Собака	10000	Юго-Западная Азия, Китай, Северная Америка
Овца, коза	8000	Юго-Западная Азия
Корова	6000	Юго-Западная Азия, Индия
Свинья	8000	Юго-Западная Азия, Китай
Лошадь	4000	Украина
Осел	4000	Северная Африка
Буйвол	4000	Китай
Дромадер	2500	Юго-Западная Азия
Бактриан	2500	Центральная Азия
Северный олень	?	Северная Азия
Як	?	Тибет, Гималаи
Бантенг, гаур	?	Юго-Восточная Азия
Лама	3500	Южная Америка

В Евразии было гораздо больше видов животных-кандидатов, чем в Америке, и успех domestикации был гораздо выше. Почему? Потому что в Евразию люди входили медленно, и звери успели к ним приспособиться. В Америку они вошли очень быстро, и их вторжение сопровождалось массовым истреблением крупных млекопитающих. При этом первоочередными и лучшими мишенями для истребления оказались самые лучшие кандидаты на domestикацию – крупные, добронравные, социальные и, следовательно, жившие большими стадами. Несколько иными были причины неуспеха domestикации африканских млекопитающих. Большинство из них обладает исключительно скверным нравом – они или слишком злобные, или склонные к панике. Сейчас трудно сказать, в чем причина. По-видимому, причина в долгой коэволюции с нашими предками и другими крупными, опасными и эффективными хищниками, типичными для африканской саванны. Так или иначе все современные попытки domesticiровать африканских зебр, антилоп и буйволов, предпринятые в ЮАР и в Аскании-Нова, окончились неудачей.

Итак, евразийцам повезло. На их территории обитало больше всего видов растений и животных, пригодных для domestикации. Очаги domestикации возникли в Евразии раньше, чем в других местах на Земле – на 5–6 тысяч лет раньше, чем в Америке. Плоды domestикации в Евразии были богаче и многочисленнее, чем где бы то ни было. Сравните верблюда с ламой, свинью с морской свинкой. Важно и то, что в Евразии очень рано сформировался удачный набор домашних видов, которые дополняли и частично замещали друг друга. Животные давали мясо, молоко, шерсть, шкуры, тягловую силу для вспашки полей, сбора и обработки урожая и навоз для удобрения полей. Ничего подобного в Америке не было.

Евразийцам повезло еще в одном. Их континент очень удачно ориентирован – вдоль по широте. Такая ориентация давала возможность для широкого географического распространения плодов domestикации на тысячи километров. В Евразии фермеры постепенно расселялись со своими домашними растениями и животными на сотни и тысячи километров, оставаясь при этом в одном климатическом поясе. Этот путь был невозможен в Африке и Америке, которые ориентированы по долготе. За тысячи лет картофель не достиг Центральной Америки, а кукуруза и подсолнечник не проникли в Южную Америку. Северная Африка имела весь набор домашних растений и животных, Южная Африка тысячелетиями оставалась ни с чем. Тропический пояс служил надежным и непреодолимым барьером для распространения этих культур.

Каковы основные последствия domestикации? Как она повлияла на зарождение и развитие цивилизаций?

С началом domestикации возникли избыток пищи и возможность создавать ее запасы. Это повлекло за собой рост численности и плотности популяций и устойчивость развития. Племена, имеющие домашних животных и растения, менее зависимы от колебаний природных условий, чем охотники и собиратели.

Domestикация меняет сам стиль жизни. Она требует оседлости – поля надо обрабатывать, урожай надо собирать и хранить. Посевы и запасы пищи, стада животных надо охранять. Возникает постоянная армия – группа людей, которая ничего сама не производит, но охраняет то, что произведено другими, а другие ее за это кормят. Возникает необходимость распределить, что остается производителям, а что достается охранникам. Появляются первые специалисты по распределению – профессиональные политики. Они тоже ничего сами не производят. Они заняты важнейшим делом – распределением. Для обслуживания их нужд из профессиональной армии выделяется профессиональная полиция и налоговая инспекция. Именно для ее нужд создается письменность. А вы думали, что письменность возникла, чтобы записать историю Гильгамеша или поэмы Гомера? Как бы не так! Письменность возникла для того, чтобы знать, кто, кому, что и сколько должен. Самые первые записи на любых языках – это долговые расписки и налоговые «декларации».

Общество становится все более стратифицированным. Возникают касты жрецов, которые научно обосновывают эту стратификацию. Возникают ремес-

ла и новые технологии. Государства растут и распространяют свое влияние. Письменность и технологии (а чаще идеи письменности и идеи технологий) передаются соседям. И опять возможности и скорость распространения всего этого определяется ориентацией континентов: быстро и эффективно – в Евразии и медленно – в Америке.

Итак, domestикация началась в Евразии раньше, чем в Америке, была более плодотворной, а плоды ее распространялись быстрее, эффективнее и дальше. Поэтому 500 лет назад конкистадоры пришли в Америку, в железных доспехах, со стальными мечами и ружьями, на лошадях. Пусть большинство их было неграмотно, но благодаря письменности, картам и книгам они знали об этом мире гораздо больше, чем племена, населявшие Америку. И тем победили.

Известно, однако, что оспа и другие болезни белых людей сыграли гораздо более драматическую роль в истреблении индейцев, чем ружья, лошади, доспехи и письменность.

Почему все самые страшные инфекционные болезни возникли в Евразии, а не в Америке? Потому что они тоже плоды domestикации. Современные молекулярно-генетические данные показывают, что наши самые распространенные и опасные инфекции произошли от инфекций наших домашних животных. Оспа, корь и туберкулез пришли к нам от коров, грипп – от свиней и уток, коклюш – от собак и свиней и т.д. [11].

Поселения оседлых людей оказались идеальной нишей для инфекций. скученность облегчает перенос инфекционных агентов от животных к человеку и от человека к человеку, запасы пищи и свалки мусора привлекают грызунов с блохами и вшами – переносчиками инфекций. Большие территории, заселенные людьми, создают условия для распространения и персистирования эпидемий. Когда болезнь приходит в изолированную популяцию, то часть людей гибнет, а часть выживает и становится иммунной. Больше болезни в этой популяции делать нечего – она прекращается. Иное дело в гигантских сообщающихся популяциях. Там болезнь ходит по кругу. Она уходит из одного места в другое, а потом возвращается вновь туда, где она уже была, тогда, когда там родится новое поколение людей, не встречавшихся с ней ранее. Одновременно в ходе этих повторяющихся эпидемий идет отбор на устойчивость к распространенным инфекционным болезням. Все эти процессы веками действовали в Евразии. Здесь в течение многих поколений происходила коэволюция популяций человека и болезнетворных микроорганизмов. Ничего подобного не было в Америке. Именно поэтому проникновение европейских эпидемий в Америку обернулось демографической катастрофой для местного населения.

Таким образом, мы действительно можем рассматривать domestикацию и как пусковой ключ возникновения и развития цивилизаций со всеми их достоинствами и недостатками, и как ключ к пониманию истории цивилизаций, к тому, почему эта история сложилась так, а не иначе и в конечном счете определила облик современного мира.

Литература

- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication // J. Hered. 1979. V. 70. P. 301–308.
- Belyaev D.K., Khvostova V.V. Domestication, plant and animal // Encyclopedia Britanica. 1974. V. 5. P. 936–942.
- Беляев Д.К. Современная наука и проблемы исследования человека // Вopr. философии. 1981. № 3. С. 3–16.
- Belyaev D.K. Genetics, society and personality // Genetics: New Frontiers. New Delhi. 1984. V. 5. P. 379–386.
- Diamond J. Guns, germs and steel. London: Vintage-Random House, 1998. 480 p.
- Burns E.B., Charlip J.A. Latin America: a concise interpretive history. N.Y., Prentice Hall, 2001. 378 p.
- Pääbo S. The human genome and our view of ourselves // Science. 2001. V. 291. P. 1219–1220.
- Tooby J., Cosmides L. On the universality of human nature and the uniqueness of the individual: the role of genetics and adaptation // J. Personality. 1990. V. 58. P. 17–67.
- Klein R.G. The human career: human biological and cultural origins. Chicago, Univ. of Chicago Press, 1999. 480 p.
- Dayton L. Paleoecology. Mass extinctions pinned on Ice Age hunters // Science. 2001. V. 292. P. 1819.
- Williams G.C., Nesse R.M. The dawn of Darwinian medicine // Q. Rev. Biol. 1991. V. 66. P. 1–22.

П.М.Бородин, д.б.н., профессор, Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

БИОИНФОРМАТИКА – НАУКА ТРЕТЬЕГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

(Итоги Международной конференции по биоинформатике в Новосибирске, 14–20 июля 2002 г.)

С 14 по 20 июля 2002 г. в новосибирском Академгородке прошла очередная международная конференция по биоинформатике «BGRS'2002» (Bioinformatics of Genome Regulation and Structure – Биоинформатика регуляции и структуры генома). Конференция была третьей в серии международных конференций по биоинформатике, проводимых каждые два года в Новосибирском научном центре на базе Института цитологии и генетики СО РАН. Эта научная встреча продолжила традиции предыдущих конференций – BGRS'98 и BGRS'2000, – показавших, что теоретическое исследование регуляторных последовательностей геномов является одной из центральных проблем биоинформатики – современной науки, появившейся на стыке генетики, молекулярной биологии, математики и компьютерных технологий.

Председателем оргкомитета BGRS'2002 был доктор биологических наук, профессор Николай Александрович Колчанов, положивший начало такой

серии конференций по биоинформатике. Сопредседатели – профессор Ральф Хофстадт (Германия) и профессор Фил Бурн (США). Организаторами конференции были академик РАН Владимир Константинович Шумный и доктор биологических наук, профессор Вадим Александрович Ратнер. Среди участников и членов программного комитета конференции были известные российские ученые: Л.А.Животовский, Н.К.Янковский, Р.Н.Чураев, М.С.Гельфанд, А.А.Миронов, Е.В.Коротков, видные иностранные ученые: Эдгар Вингендер, Хайнц Шредер (Германия), Лучано Миланези (Италия), Джон Рейниц (США), Мирей Ренье (Франция), Акинори Сарай (Япония). Обширна география участников конференции: Бельгия, Великобритания, Германия, Италия, Польша, Португалия, Сингапур, США, Франция, Япония, научные центры России и СНГ – всего в конференции участвовало более 200 ученых из 19 стран мира.

На конференции в Новосибирске собрались специалисты в области генетики и биоинформатики для обсуждения результатов, прогресса и перспектив этой динамичной области науки в наступившую «постгеномную» эпоху. Были здесь представители и академической науки, и частных фирм (Чарльз Ходгман – фармацевтическая компания «GlaxoSmithKline», Великобритания) Биоинформатика в мире в целом переживает бурное развитие в связи с большим прикладным значением разработки информационных технологий для задач медицины, фармацевтической промышленности, геномной инженерии.

Большой потенциал в разработке теоретических методов биоинформатики накоплен в России. В Новосибирске начало было положено работами А.А.Ляпунова, И.А.Полетаева, В.А.Ратнера по математической биологии, впоследствии получившей название «биоинформатика» (информационная биология). Сейчас в России эта наука переживает подъем, свидетельством чему является большое число молодых российских участников конференции из Москвы и Санкт-Петербурга, работающих как в научных институтах РАН, так и в исследовательских центрах совместных предприятий с иностранным участием.

Основными научными проблемами конференции были масштабный анализ и функциональная аннотация генома в Интернет-доступных базах данных, компьютерное предсказание структуры генов и их регуляторных последовательностей. Компьютерное исследование регуляции генов является традиционным научным направлением, развиваемым в ИЦиГ СО РАН. Исследование механизмов управления транскрипцией как на уровне инициации транскрипционного комплекса, так и посттранскрипционных событий естественным образом приводит к концепции генов сетей – комплексов взаимодействующих макромолекул, образующих регуляторные контуры. Много интересных докладов было сделано сотрудниками ИЦиГ СО РАН, большей частью из лаборатории теоретической генетики, взявшей на себя роль хозяина и организатора этого представительного научного собрания. Стоит отметить доклады Н.А.Колчанова, В.А.Лихошвая и Е.В.Игнатьевой, посвященные описанию регуляторных районов транскрипции и моделированию генов сетей. Тематика математического описания регуляции транскрипции была освещена в

докладах С.И.Фадеева и Н.Г.Загоруйко – сотрудников Института математики СО РАН, последние годы занимающихся биологической проблематикой в рамках совместного с ИЦиГ Интеграционного проекта СО РАН «Моделирование фундаментальных генетических процессов и систем».

Ключевые проблемы, связанные с созданием специализированных баз данных и анализом ДНК-белковых взаимодействий, осветили иностранные гости: Э.Вингендер, Х.Мизушима, А.Сараи. Здесь можно отметить факт острой научной конкуренции между странами – масштабные задачи накопления и обработки разрозненных экспериментальных данных по белковым транскрипционным факторам и их сайтам связывания с ДНК имеют большое практическое значение: крупные научные группы разрабатывают собственные специализированные компьютерные базы данных в этой области.

В тематику конференции входили структурная и функциональная геномика, анализ пространственных структур белков. В докладе В.А.Кузнецова (США) были представлены оригинальные исследования по взаимосвязи числа различных пространственных доменов глобулярных белков и общего числа генов в организме. Доклад С.Ф.Чекмарева (Новосибирск), также сотрудничающего с ИЦиГ в рамках Интеграционного проекта СО РАН, был посвящен анализу молекулярной динамики активных сайтов белков.

Сравнительная и эволюционная геномика, компьютерный анализ геномного полиморфизма и эволюции были обсуждены на специальной секции конференции, яркие доклады сделали москвичи В.Макеев, Л.А.Животовский, Е.В.Коротков. Оригинальные доклады были представлены нашими давними коллегами, друзьями, побывавшими на всех конференциях по биоинформатике, проводимых в ИЦиГ с 1990 года, М.С.Гельфандом и А.А.Мироновым. Их доклады были связаны с анализом структуры генов, предсказанием экзон-интронной структуры методами сравнительной геномики.

Виртуальная (электронная) клетка является обобщением задачи анализа генов сетей. Здесь нельзя не отметить яркий доклад В.А.Ратнера «Виртуальная реальность и системы управления», посвященный системам управления в целом. Смелые обобщения о виртуальности наших представлений в моделировании живого, виртуальности познания, представления человека о мире, изложенные Вадимом Александровичем в его последней публичной лекции, заслуженно вызвали бурю аплодисментов зала, собравшего его учеников и последователей (тяжело говорить о Вадиме Александровиче Ратнере в прошедшем времени...).

Концепция молекулярно-генетических систем управления, разработанная В.А.Ратнером более 30 лет назад, послужила важнейшим шагом к современному моделированию генов сетей.

Крупные международные научные центры и коммерческие компании вкладывают сейчас огромные средства в создание электронной клетки – полной компьютерной модели, включающей динамику функционирования всех генов организма. Первые такие полномасштабные модели разрабатываются

для наиболее изученных небольших прокариотических геномов группой М.Томита (Япония). На этот перспективный проект выделены миллионы долларов. Разработка моделей передачи сигналов в клетке и метаболических путей, развитие соответствующих баз данных и баз знаний были представлены в докладах А.Фрайера и Р.Хофстата (Германия), Д.Рейница, Э.Мьолснеса (США) и М.Самсоновой (Россия, Санкт-Петербург).

Все больший вес в мировых научных исследованиях приобретают экспериментальные подходы к функциональной геномике, связанные с микропробами и биочипами. Обзор методологии компьютерного анализа микропроб был дан в докладе Л.Миланези (Италия).

Тематика конференции включала и высокопроизводительные компьютерные системы в молекулярной биологии и молекулярной генетике, моделирование и вычисления на суперкомпьютерах и на кластерах компьютеров (группах машин, параллельно выполняющих одну прикладную задачу).

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что биоинформатика подтверждает свою актуальность сегодня, в «постгеномную эпоху», наступившую после полного секвенирования генома человека в рамках глобальной международной программы в 2000 году. Продолжается работа по проектам секвенирования геномов других организмов, прежде всего прокариот. На сегодняшний день полные последовательности ДНК доступны для 82 организмов; пока писались эти строки, пришло сообщение еще об одном полном геноме. Компьютерное описание, функциональная аннотация, филогенетическое сравнение, анализ путей развития живого, построение полных моделей функционирования – важнейшие задачи, стоящие перед мировым научным сообществом. Говоря о биоинформатике, имеют в виду не просто техническую компьютерную поддержку, а целый свод научных дисциплин. Важнейшей проблемой является моделирование экспрессии генов в норме и в патологии, их взаимодействия в живой клетке, механизмов функционирования генов сетей. Такие исследования открывают путь к практическому применению генодиагностики и геномной инженерии. Исследование генов сетей, которое опирается на интенсивное использование специализированных баз данных, содержащих экспериментальную информацию о работе генов, невозможно без применения методов анализа данных и современных компьютерных технологий. Трудно удержать первенство в этой высокотехнологичной сфере. Но несмотря на все экономические потрясения, новосибирская научная школа биоинформатики крепнет и растет.

К началу конференции были выпущены ее материалы, включающие доклады и стендовые сообщения. Примечательно, что выросли и качество подачи материалов, и объем статей (более 700 страниц текста на английском языке). Международное рецензирование принимаемых тезисов повысило рейтинг конференции, тезисы процитированы в системе PubMed. В целом конференция прошла в очень плотном режиме – 7 рабочих дней. На мой взгляд, можно сказать о достижении некоторого предела организа-

ции международных встреч в России по количеству участников, после которого идет дальнейшая специализация. По крайней мере, в столицах, по признанию коллег, конференции подобного масштаба в настоящее время организовывать не берутся. Стоит отметить и то, что часть иностранных гостей еще год-два назад были нашими сослуживцами, и представляют теперь американские и европейские научные центры. Укрепление позиций науки в Сибири вызывает у них искреннее удивление и радость.

На конференции была велика часть участников – сотрудников других институтов Академгородка, открывающих для себя в биологии новую сферу применения своего научного потенциала. Растет межинститутская интеграция – список докладчиков тезисов обычно включал представителей разных организаций. Многие работают в рамках продолжающегося Интеграционного проекта СО РАН «Моделирование фундаментальных генетических процессов и систем», объединяющего уже 8 институтов. Инициаторами этого проекта выступили профессор Н.А.Колчанов и член-корреспондент РАН С.С.Гончаров. Межнаучное взаимодействие дает свои результаты. Подготовка к открытию в текущем 2002 году кафедры биоинформатики на ФЕН НГУ, которая велась одновременно с организацией конференции, открывает путь в науку новым поколениям биологов и математиков.

В этом году ИНТАС (Европейская организация содействия ученым из стран бывшего СССР) организовала специальную рабочую встречу, приуроченную к конференции BGRS 2002, для обсуждения проектов сотрудничества Евросоюза и России в области биоинформатики. Стоит остановиться на этом официальном мероприятии подробнее, поскольку на высоком уровне обсуждались не просто научные проблемы, а дальнейшие перспективы финансовой поддержки биологической науки в России. Интерес к Новосибирску был не случаен – СО РАН имеет многолетний опыт и практику организации междисциплинарных исследований в области математики, информатики и естественных наук, в том числе и международный. Официальное признание Европейским союзом биоинформатики в России как одной из приоритетных научных дисциплин наряду с физикой и технологиями военного применения дает российским институтам статус равноправных научных партнеров в 6-й Рамочной программе ЕС.

Уместно отметить введение нового термина – биоматика. Это наука на стыке биологии, математики и информатики. Большой упор здесь сделан на информационные технологии и поддержку информационной структуры – Интернет-доступных баз данных и инструментальных компьютерных средств. Тематика этой науки, наряду с анализом молекулярных структур, геномной экспрессией и эволюцией, включает методы распознавания, стохастическое моделирование и лингвистические методы.

Следует подчеркнуть, что рабочая сессия ИНТАС впервые проводилась вне Брюсселя. За круглым столом с флагами всех европейских держав был принят ряд важных решений о создании постоянной рабочей группы по поддержке и отбору международных междисциплинарных проектов на базе Комиссии

Евросоюза, РАН, Сибирского отделения РАН и Новосибирского научного центра, подписан совместный меморандум, который начал работать уже сейчас. Готовится подача совместных грантов в ЕС. Принято решение об организации Международной лаборатории по биоинформатике на базе ИЦиГ СО РАН. Пришли первые письма от европейцев, желающих учиться и работать здесь, в России, в Новосибирске. И конечно же, международное сообщество ждет через два года следующей конференции в Новосибирске – BGRS'2004.

Ю.Л. Орлов, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

Совместно с 3-й Международной конференцией по биоинформатике регуляции и структуры генома BGRS'2002 в июле в Новосибирске прошло рабочее совещание ИНТАС, посвященное проблемам сотрудничества России и европейских стран в области биологии, математики, информационных технологий. Решения, принятые на данном совещании, имеют большое значение для дальнейших научных исследований.

«ВЗАИМОПРОНИКНОВЕНИЕ МАТЕМАТИКИ, ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК И ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: БИОМАТИКА КАК НАУКА МНОГООБРАЗНОЙ СЛОЖНОСТИ»

Итоговый документ рабочего совещания ИНТАС

Возможности будущего сотрудничества с СНГ

Обоснование

Рабочее совещание должно четко определить возможности сотрудничества в передовом для настоящего времени направлении компьютерной биологии. Совещание должно сосредоточить внимание на мультидисциплинарном подходе, который бы соединил такие области научных исследований, как математика, компьютерные науки, молекулярная биология, биохимия, фармацевтика и медицина, собрав вместе ученых и администраторов научной деятельности из стран СНГ и стран-участников фонда ИНТАС.

Темы, представляющие взаимный интерес, связаны с совместным применением топологии, логического анализа, компьютерных методов для решения биологических задач, а также с построением биологических моделей, используемых при создании алгоритмов для комплексного моделирования биологических систем. В рамках этой концепции будут рассматриваться биоразнообразие, изучение и понимание, множественная геометрия, представление знаний, стохастическое моделирование, последовательности и графы, лингвистические методы, равно как и молекулярные структуры, экспрессия генов, структуры сетей, распознавание, изменчивость и регуляция, геномика и протеомика, эволюция и метаболические пути.

Цели рабочего совещания

1. Определить перспективные направления исследований для стран СНГ и Европы в области геномики.
2. Выявить общие интересы в исследованиях.
3. Обсудить возможные действия для стимулирования сотрудничества между странами СНГ и Европы в области геномики.
4. Обсудить возможности для создания условий, способствующих укреплению сотрудничества на национальном и международном уровнях.
5. Определить, каким образом ИНТАС может укрепить международное научно-исследовательское сотрудничество по направлениям, заданным Шестой рамочной программой и странами-членами ИНТАС, и найти области взаимодействия с другими источниками финансирования в европейских странах.
6. Выдвинуть предложения для тематических и совместных работ.

Участники

В рабочем совещании принимали участие представители финансирующих организаций из СНГ и стран-участников ИНТАС и ученые, занимающиеся исследованиями в области естественных наук, информационных технологий и математики.

Организация

Рабочее совещание было организовано совместно ИНТАС и Институтом цитологии и генетики Сибирского отделения Российской Академии наук и проходило в Новосибирске как продолжение III Международной конференции по биоинформатике структуры и регуляции генома.

Новые направления в науке на границе математики, естественных наук и информационных технологий

Представленные доклады отражали различные аспекты биоинформатики, т.е. науки, лежащей на границе БИОлогии, ИНФОРМатики и матемАТИКИ. В биологической части были показаны новые разработки и перспективы моделирования сложных систем, описывающих заболевания, связанные с нарушениями метаболизма. Кроме того, были представлены новые компьютерные программы для предсказания различных аспектов структуры белков. В одном из докладов на тему здравоохранения было наглядно продемонстрировано, какие преимущества может дать использование этих технологий для укрепления и расширения сотрудничества и передачи полученных знаний вне зависимости от расстояний. Обсуждалась также возможность использования новых языков для более эффективного моделирования метаболических путей и генных сетей. Было наглядно показано, что применение статистических методов при

исследовании молекулярной популяционной генетики имеет большие перспективы.

Проведенные обсуждения продемонстрировали, что биоинформатика, или биоматика, является в настоящее время общепризнанной областью науки и несет большой потенциал для решения в будущем актуальных проблем и получения новых знаний. Совершенно очевидно, что обе стороны имеют и опыт работы в этом направлении, и соответствующие разработки, и ноу-хау. Для этого научного направления характерными являются междисциплинарность, взаимное дополнение и конкуренция. Развитие работ в области биоматики, несомненно, предоставит уникальные возможности для дальнейшего эффективного сотрудничества на самом высоком научном уровне.

Международные и национальные схемы финансирования научного сотрудничества

Представленные доклады продемонстрировали, что существует целый ряд возможностей для финансирования совместных работ. Следует отметить, что эти схемы во многих случаях существуют независимо и не дополняют друг друга. Были обсуждены предложения о том, как наилучшим образом организовать целевое финансирование. В ходе рабочего совещания обсуждались схемы совместного финансирования интеграционных научно-исследовательских программ, используемые в настоящее время фондом ИНТАС, РФФИ и Министерством промышленности, науки и технологий. Кроме того, СО РАН готово предоставить весь свой опыт в организации и руководстве междисциплинарными интеграционными исследованиями с акцентом на исследования в области биоинформатики.

Для развития работ в этом направлении необходимо будет проведение независимой оценки представленных предложений группой международных экспертов. Современная информационно-технологическая сеть, которая уже имеется в Новосибирске и будет в дальнейшем развиваться, представляет собой прекрасную основу инфраструктуры для дальнейшего сотрудничества в области биоинформатики.

Участники рабочего совещания высказали пожелание о включении в программу сотрудничества в этой области системы аспирантуры по специальности «Биоинформатика» с целью подготовки молодых специалистов по этому направлению, необходимость в которых в настоящее время очевидна для обеих сторон.

Кроме обычной системы стипендий, очевидна необходимость в разработке и внедрении программ, которые помогали бы молодым ученым-руководителям групп организовывать научные коллективы, например, по возвращении со стажировки в западных странах.

Сотрудничество: проблемы

Целый ряд проблем, возникающих при развитии сотрудничества, был обсужден в ходе дискуссий за круглым столом. Основной проблемой является

недостаток информации о потенциальных партнерах и источниках финансирования, и это несмотря на то, что эта информация общедоступна. Для решения этой проблемы необходимо создать в Новосибирске структуру, которая бы предоставляла и распространяла информацию о возможностях финансирования и осуществляла бы поиск партнеров. Как оказалось, не во всех случаях было понятно, что западные фонды проводят финансирование на соревновательной основе. Другая группа проблем связана с различиями в сфере культуры. Есть также проблемы, связанные с продолжением начатого сотрудничества по окончании финансирования конкретных проектов. Чрезвычайно важно, чтобы обе стороны достигли одинакового понимания того, что должно делаться и кто должен это делать. Кроме того, ряд проблем связан с вопросами управления и инфраструктуры. К сожалению, очень многие программы финансирования совместных исследований перегружены бюрократическими процедурами. Участникам из стран СНГ во многих случаях все еще необходимо помощь при подготовке конкурентоспособных предложений по проектам. Резервы фонда ИНТАС для финансирования совместных проектов слишком ограничены. Участники рабочего совещания говорили о необходимости создания стратегии повышения информированности общественности о плюсах и минусах биоинформатики. Как западные участники рабочего совещания, так и участники из СНГ поддерживают предложение об организации Центра по биоинформатике в России. Участники рабочего совещания высказались за то, чтобы Новосибирск был включен в ряд городов, где будут развиваться передовые направления биоинформатики. Для обеспечения финансовой поддержки сотрудничества необходимо привлечь большее число частных компаний, хотя в настоящее время налоговые проблемы все еще препятствуют более интенсивному сотрудничеству между наукой и промышленностью.

Примеры сотрудничества между странами СНГ и Европы

Представленные доклады показали, что три типа научного сотрудничества оказались хорошо приспособленными к существующей ситуации и реализуются весьма успешно. Во-первых, это организация объединенных международных институтов, примером чего является французско-российский Институт вычислительных технологий и прикладной математики им. А.М. Ляпунова. Этот институт осуществляет сотрудничество на самой стабильной основе из всех возможных. Кроме того, такие институты можно рассматривать как центры «кристаллизации» для научного сотрудничества в будущем. Одним из типичных способов организации сотрудничества можно считать личные контакты и взаимодействия отдельных ученых, базирующиеся на их персональных интересах. Этот тип организации сотрудничества является очень гибким и как нельзя более подходит для различных направлений фундаментальных исследований. С другой стороны, этот вид сотрудничества зависит напрямую как от внешнего финансирования через

какой-либо проект или стипендию, так и от личной инициативы самих ученых. Третий тип представляет коммерческое сотрудничество между частной компанией и институтом одной из стран СНГ. Для этого типа сотрудничества характерны четко определенные цели, задачи и конечный продукт работы. Для его успешной реализации необходимо, чтобы оба партнера имели взаимные интересы, а также располагали средствами разрешения возникающих проблем. На настоящий момент налоговое законодательство России не благоприятствует развитию сотрудничества этого типа.

Как можно укрепить сотрудничество

Обсуждался целый ряд предложений по укреплению сотрудничества. Решение некоторых поставленных вопросов находится за рамками возможностей участников рабочего совещания. Это, в частности, увеличение финансовой поддержки научного сотрудничества, возможность адаптации финансирования через гранты к конкретным ситуациям, упрощение процедур получения виз, проблемы языка и доступности специальной литературы.

Специального внимания и немедленных действий требует решение проблемы поиска потенциальных партнеров. В этой связи одним из предложений рабочего совещания является создание специализированной базы данных, содержащей информацию обо всех институтах и исследовательских коллективах, которые уже участвуют в международном сотрудничестве или готовы потенциально принять в нем участие. Такая база данных могла бы быть подсоединена к одному из веб-порталов, посвященных поиску потенциальных партнеров или возможностей сотрудничества. Соответственно такой портал может внести большой вклад в объединение различных исследовательских коллективов, занимающихся проблемами в области биоинформатики. Информацию же об условиях финансирования и направлениях возможного сотрудничества можно распространять по электронной почте.

Необходимо предпринять попытку привлечь новосибирские институты, ведущие исследования по биоинформатике, к работе целой сети европейских институтов и коллективов, занятых развитием передовых направлений биоинформатики. Участники рабочего совещания считают, что в этом направлении существуют блестящие перспективы взаимовыгодного сотрудничества на высочайшем научном уровне во всех сферах от образования и фундаментальных исследований до прикладных разработок. Необходимо найти возможность включить новосибирские институты в деятельность по созданию и развитию центров по передовым исследованиям в области биоинформатики, что запланировано в Шестой рамочной программе.

Одной из насущных проблем являются гранты для молодых ученых, которые могут возглавить исследовательские группы по возвращении после долгосрочных стажировок за рубежом. Привлечение талантливых молодых ученых из стран СНГ к руково-

дству научными исследованиями – это один из перспективных подходов, который способствовал бы компенсации недостаточного уровня подготовки научных сотрудников.

Кроме того, необходимо создать прозрачную систему экспертной оценки проектов, которая могла бы также использоваться в странах СНГ и на уровне отдельных организаций.

Необходимо организовать рабочие совещания с участием как ученых, так и финансирующих организаций, представляющих обе стороны, для разработки плана стратегических действий, которые оказали бы поддержку развитию сотрудничества в области биоинформатики/биоинформатики. Включение образовательного процесса как составной части в программу этого сотрудничества существенно улучшит подготовку квалифицированных специалистов, способных проводить междисциплинарные исследования в области естественных наук, математики и информационных технологий. Кроме того, необходимо, чтобы программы по обмену научными сотрудниками предоставляли возможность ученым из европейских стран посещать институты в странах СНГ.

Другим важным аспектом этого вопроса является привлечение частных компаний. Необходимо, чтобы различные программы финансирования научных исследований (и соответствующие правила, определяемые этими программами) позволяли частным компаниям участвовать в финансировании научных разработок в СНГ через соответствующие финансирующие организации. Это даст возможность поддерживать необходимую основу для проведения научных исследований на местах. Кроме того, необходимы программы, которые позволили бы создать новые компании в этом регионе.

Предложения на будущее

Несомненно, что биоинформатика является чрезвычайно перспективным научным направлением, которое требует как сложных междисциплинарных исследований, так и тесного международного сотрудничества. В этой связи целенаправленные действия различных финансирующих организаций и ведомств могли бы внести существенный вклад в развитие этого направления сотрудничества. Быстрое развитие этой области науки требует комплексного подхода, начиная с поддержки соответствующего образования и фундаментальных исследований до прикладных разработок, даже с привлечением средств частных компаний. В этом направлении можно ожидать очень быстрого скачка от получения знаний к экономическим выходам.

С учетом сильных сторон и приоритетных направлений прекрасной перспективой для сотрудничества ученых из стран СНГ и ЕЭС может быть разработка технологий моделирования сверхсложных динамических систем или молекулярно-генетических систем вплоть до создания модели виртуальной клетки. Получение значимых результатов в этой области исследований потребует создания новых информационных технологий и математических инст-

рументов. Более того, необходимыми окажутся и дальнейшие разработки использовавшихся до настоящего времени математических концепций. Использование подхода, основанного на динамических системах, с учетом топологических свойств, лежащих в их основе, приведет к глобальным выводам в области интерпретации фазовых пространств, содержащих разномасштабные структуры дискретной, непрерывной или смешанной природы. Взаимопроникновение дискретных и непрерывных свойств – это одно из основных направлений разработок в области математики, которые необходимы для междисциплинарных исследований. В ближайшем будущем нужно ожидать большего, чем просто появления новых методов, а именно появления совершенно новой теории сложных многоуровневых биологических систем, которая обеспечит прорыв и откроет принципиально новые возможности для представления биологических объектов и их моделирования.

Целенаправленные действия различных организаций из стран-членов ИНТАС с использованием механизмов ИНТАС и Шестой рамочной программы наилучшим образом могли бы поддержать быстрое развитие сложных систем в рамках этого научного направления. Для поддержания набранной скорости развития исследований в области биоинформатики остро необходимо сотрудничество с целым рядом партнеров.

Необходимо отработать механизмы взаимодействия для организации междисциплинарных исследований на границе математики, биологии и информатики между: 1) ИНТАС и Российским фондом фундаментальных исследований, 2) Шестой рамочной программой и Министерством промышленности, науки и технологий Российской Федерации и 3) Министерством образования Российской Федерации и Европейским экономическим сообществом. Необходимо установить контакты с другими странами-членами ИНТАС и дать им возможность присоединиться к этому направлению. Следует подготовить соглашения между ИНТАС, Шестой рамочной программой и другими научными фондами Европейского сообщества по проведению конкурсов совместных проектов организаций и институтов из стран СНГ и ЕЭС в области биоинформатики.

Необходимо организовать специальный международный центр междисциплинарных исследований в области математики, естественных наук и информационных технологий для выявления и решения проблем сотрудничества в этой области на основе взаимодействия между странами-членами ИНТАС, собственно фондом ИНТАС, Шестой рамочной программой и, наконец, Сибирским отделением Российской академии наук, которое будет представлять собой ядро всех последующих действий в этом направлении.

С участием крупных организаций из стран СНГ и ЕЭС (РФФИ, Российская Академия наук, Сибирское отделение Российской Академии наук, ИНТАС, Министерство науки России и других стран ЕЭС и СНГ, научные программы НАТО, Шестая рамочная программа и др.) необходимо разработать систему для эффективного обмена информацией через интернет

и поиска партнеров для проведения междисциплинарных исследований.

Необходимо разработать эффективные механизмы обмена информацией, которые бы представляли интересы частных компаний, исследовательских институтов, университетов и других частных организаций, и разработать схемы финансирования для формирования и распределения финансового потока, полученного от различных источников, для реализации совместных междисциплинарных исследований в области биоинформатики. Представляется удобным разработать эти механизмы в рамках Шестой рамочной программы.

Необходимо создать эффективные механизмы для подготовки квалифицированных специалистов с целью проведения междисциплинарных исследований и формирования исследовательских коллективов, которые могли бы реализовать долгосрочные передовые исследования и технологии в области математики, естественных наук и информатики. Новосибирский государственный университет (кафедра информационной биологии) совместно с Сибирским отделением Российской Академии наук (Институт цитологии и генетики) могли бы принять участие в международном проекте, направленном на разработку новых технологий подготовки специалистов в области биоинформатики. Организацию Международного учебного центра по биоинформатике следует рассматривать как основную цель этого сотрудничества.

Все участники рабочего совещания готовы и далее поддерживать развитие сотрудничества в области биоинформатики в качестве виртуальной рабочей группы.

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ОНКОГЕННЫМ И МУТАГЕННЫМ ЭФФЕКТАМИ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ И ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ У МЫШЕЙ

Не обнаружено соответствия между частотой опухолей, развивающихся у мышей разного генотипа и пола при введении гепато- и пульмоноканцерогенов в подсосном периоде, и частотой перестроек хромосом, вызываемых ими в клетках печени и легких в ранние сроки (через сутки) после введения. В тесте Эймса и SOS-хромотесте генотоксичные канцерогены (диэтилнитрозамин, орто-аминоазотолуол) активировались ферментами печени и легких чувствительных и резистентных к индукции опухолей животных одинаково эффективно. Немутагенный уретан вызывал в 13–40 раз больше опухолей, чем γ -облучение дозой 4 Гр. Сделан вывод, что у подсосных мышей механизм индукции опухолей печени и легких не генотоксический.

Введение

В злокачественных опухолях человека и животных часто обнаруживаются множественные генетические нарушения – различные хромосомные перестройки и генные мутации. Некоторые из них специ-

фически приурочены к определенным видам опухолей (например, так называемая филаделфийская хромосома – к миелоидному лейкозу, делеции в 4-й хромосоме – к мезотелиомам и мелкоклеточным опухолям легких человека [1], мутации в генах *H-ras* – к опухолям печени мышей и крыс [2] и т.д.). На клеточных культурах показано, что трансфекция клеток онкогенами может вызывать их трансформацию и что протоонкогены часто превращаются в онкогены в результате определенных – активирующих – мутаций. Все эти факты, а также наследственный характер изменений, происходящих при малигнизации, казалось бы, однозначно свидетельствуют о том, что канцерогенез связан с мутациями в клеточных онкогенах и/или антионкогенах, а канцерогены так или иначе эти мутации вызывают [3–6]. Отсюда следует, что о канцерогенности соединения можно судить по его мутагенной активности. Для оценки последней было предложено множество тестов с использованием бактерий, дрожжей, грибов *Neurospora* и *Fusarium* и др., однако после того как было установлено, что многие канцерогены приобретают способность индуцировать опухоли в процессе метаболической активации в организме, стало ясно, что совпадение канцерогенности соединения и его мутагенной активности в подобных тестах может быть лишь случайным. С учетом этого Б.Эймсом и др. [4] был разработан бактериальный тест для количественной оценки потенциальной мутагенности химических соединений с использованием для их активации клеточных ферментов (S9-фракции) печени крыс, преобразованных индукторами цитохрома P450. Этот метод (тест Эймса), получивший широчайшее распространение во всем мире, позволил выявить огромное количество потенциально вредных мутагенных веществ. Однако при использовании этого метода сильные канцерогены зачастую проявляют слабую мутагенность, тогда как многие неканцерогенные вещества оказываются активными мутагенами. Так, в пересчете на мкмоль вещества диэтилнитрозамин (ДЭНА) вызывает опухолей в 1000 раз больше, чем мутаций, а 3,4-бенз(а)пирен – мутаций в 2000 раз больше, чем опухолей [7–9]. Причиной такого несоответствия могут быть различия в метаболизме указанных соединений, неактивных *per se*, в печени подсосных мышат, на которых изучена их канцерогенная активность, и в тесте Эймса, в котором для активации использовались микросомальные ферменты печени крыс, индуцированных арохлором 1254. Индукторы этого типа увеличивают активность монооксигеназ печени в десятки и сотни раз по сравнению с исходной [10], поэтому если у дрожжей и дрожофил многие канцерогены не проявляют мутагенности вследствие неспособности активироваться их ферментными системами, то в тесте Эймса, в его традиционной постановке, даже канцерогенные для печени крыс вещества «показывают» не то, что они «делают» в тканях мышени, а то, на что способны при определенных особых условиях. В еще большей степени это относится к канцерогенам, вызывающим опухоли в непеченочных тканях, каждая из которых имеет свой специфический набор изоферментов цитохрома P450, различающихся по активности, субстратной специ-

фичности и индуцибельности эндогенными и средовыми индукторами [10]. Следовательно, канцерогены, требующие метаболической активации, должны испытываться на мутагенность на тех же животных и в тех же тканях, в которых они вызывают развитие опухолей, а в случае применения бактериальных тестов – с использованием для их активации ферментов именно этих тканей.

В представленной работе мы предприняли попытку сопоставить количественно онкогенный и мутагенный эффекты ряда химических канцерогенов и гамма-излучения в печени и легких подсосных мышей, у которых однократного воздействия этими агентами оказывается достаточно для индукции опухолей. Полученные результаты показывают, что частота и множественность опухолей, развившихся у мышей через 10–12 месяцев после воздействия канцерогенами, не соответствуют частоте вызываемых ими в острой фазе абберраций хромосом и не связаны количественно со способностью ферментов печени и легких активировать канцерогены до мутагенных производных.

Материалы и методы

В опытах использованы мыши линий CBA/LacSto (CBA) и ICR, полученных из вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Животные содержались в условиях естественного освещения, получая натуральные корма и воду *ad libitum*. Используемые в работе канцерогены были получены из фирм «Fluka» и «Serva» или синтезированы в Институте органической химии СО РАН. В экспериментах по индукции опухолей канцерогены вводили 12–15-дневным мышатам обоего пола внутривенно из расчета 0,01 мл раствора на 1 г массы тела. Дозы препаратов составляли: уретана – 500 мкг/г, орто-аминоазотолуола (OAT) – 225 мкг/г, этилметансульфоната (ЭМС) – 200 или 100 мкг/г, ДЭНА – 40 мкг/г массы тела животных. Других мышат этого возраста подвергали общему γ -облучению в дозе 4 Гр на установке ИГУР-1 с ^{60}Co -элементом при мощности дозы 1,46 Гр/мин. В месячном возрасте мышат отсаживали от родителей и содержали (самцов и самок отдельно) в течение еще 9–11 месяцев. По истечении этого срока животных умерщвляли декапитацией, вскрывали и исследовали визуально на наличие опухолей. Опухоли печени учитывали как принято [7], подсчитывая выступающие и более плоские сероватые образования, гистологические являющиеся гиперпластическими узелками и гепатомами разной степени дифференцированности и злокачественности (см. рисунок). Пораженные опухолями ткани фиксировали в 10%-м формалине для гистологического анализа. Опухоли (поверхностные аденомы) легких подсчитывали на фиксированном органе под бинокулярной лупой. При оценке мутагенного действия канцерогенов в тканях *in situ* их вводили 12-дневным мышатам в таких же (OAT, ЭМС) или больших, чем при индукции опухолей, дозах (уретан, 1000 мкг/г). Через 20 часов после введения препаратов мышат умерщвляли декапитацией и фиксировали в жидкости

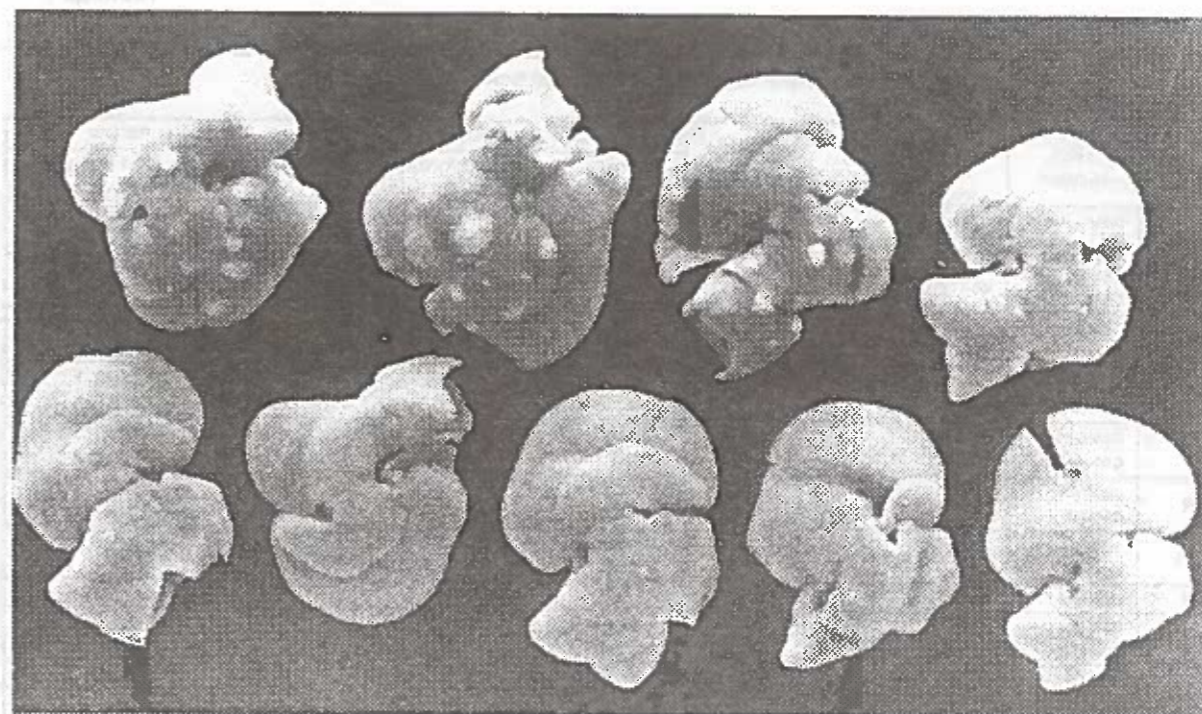


Рис. Внешний вид печени 12-месячных самцов (верхний ряд) и самок (нижний ряд) мышей линии CBA, получавших в 12-дневном возрасте однократную инъекцию уретана в дозе 1 мг/г массы тела. Видны множественные поверхностные опухоли у самцов и отсутствие их у самок.

Карнуа с последующей заменой фиксатора 70%-м этиловым спиртом. Мутагенный (кластогенный) эффект оценивали по перестройкам хромосом в клетках, завершающих первый митоз после воздействия, на зашифрованных давленных препаратах, окрашенных ацетокармином. При этом учитывали общее число клеток в стадиях анафазы и ранней телофазы и среди них число клеток с хромосомными мостами и фрагментами. В каждой ткани одного животного исследовали по 200–250 митозов.

Способность клеточных ферментов легких и печени мышей активировать ДЭНА и уретан до мутагенных продуктов изучали в SOS-хромостесте с использованием штамма бактерий *E. coli* PQ37, любезно предоставленного нам доктором Quillardet. Анализ проводили по стандартной методике [11] с некоторыми модификациями, рекомендованными в работе [12]. В каждом случае испытано по 5 доз препарата. S9-фракцию печени и легких получали, центрифугируя 25%-е гомогенаты тканей в 1,15%-м KCl (10 минут при 9 тыс. g), и хранили до использования в жидком азоте. Негативным контролем служила не содержащая бактерии активационная среда с S9-фракцией или без нее, а позитивным – заведомо мутагенные 4-нитрохинолин-N-оксид (0,1–0,2 мкг на анализ) в экспериментах без метаболической активации и 3,4-бензпирен (БП; 2,5 мкг на анализ) в экспериментах с активацией. Кроме того, в качестве положительного контроля использовали S9-фракцию печени крыс, индуцированных арохлором 1254. Для количественного выражения мутагенности испытанных в тесте соединений использовали показатель «фактор

индукции» (FI), величину которого определяли по формуле: $FI = R(C)/R(O)$, где $R(C)$ – отношение активности β -галактозидазы к активности щелочной фосфатазы в опыте, а $R(O)$ – в контроле (в отсутствие тестируемых веществ).

Мутагенную активацию OAT изучали в тесте Эймса на штамме *S. typhimurium* TA98 по стандартной прописи [13] с использованием S9-фракций из печени интактных 12-дневных мышат и в качестве положительного контроля – взрослых мышей линии C57BL, индуцированных фенобарбиталом (трижды по 80 мг/кг в день) или арохлором 1254 (400 мг/кг за 5 суток до забоя). Позитивным контролем на мутагенность служил также БП. Канцерогены растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и использовали в оптимальной дозе, которая составляла 2,5 мкг на чашку. В каждой постановке теста был негативный контроль, в котором вместо канцерогенов добавляли ДМСО (10 мкл на чашку). Колонии подсчитывали через 48 часов инкубации при 37°C. Статистическую обработку результатов, полученных в SOS-хромостесте, проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием программы MS Excel 7,0; достоверность различий между средними по частоте опухолей оценивали с помощью arcsin-преобразования Фишера, а в остальных случаях – с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

К 12-месячному возрасту (моменту окончания экспериментов) спонтанные опухоли печени были

Таблица 1

Частота и множественность опухолей, индуцированных у мышей гепато- и пульмоноканцерогенами при их однократном введении в подсосном периоде

Линия	Пол мышей	Канцероген, доза, мкг/г	Число мышей	Опухоли печени		Опухоли легких	
				частота, %	число опухолевых узлов на мышь	частота, %	число аденом на мышь
CBA	самцы	контроль	23	52,2	1±0,5	0	0
	самки		24	37,3	1±0,5	0	0
ICR	самцы	контроль	31	12,9	0,3	32,3	0,5±0,2
	самки		18	0	0	11,1	0,2
CBA	самцы	ДЭНА, 40	16	100	59±6,3	62,5	1,6±0,5
	самки		13	53,8	1,6±0,6	84,6	2,8±0,7
ICR	самцы	ДЭНА, 40	9	100	39±8,7	77,8	3,0±1,1
	самки		9	22,2	1±0,7	77,8	3,0±0,6
CBA	самцы	Уретан, 500	10	100	26,0±4,3	90,0	4,6±1,3
	самки		20	0	0	75,0	1,2±0,2
ICR	самцы	Уретан, 500	8	100	4±1,1	100	11,6±1,3
	самки		9	11,1	0,2	100	12,1±1,9
CBA	самцы	ОАТ, 225	15	100	12,8±1,8	26,7	0,3±0,2
	самки		12	16,7	0,2	8,3	0,1
ICR	самцы	ОАТ, 225	22	100	5,3±1,5	-	-
	самки		22	100	5,3±1,5	-	-
ICR	самцы	ЭМС, 200	25	56,0	1,4±0,3	100	8,6±1,6
	самцы		23	30,4	0,4	95,7	2,2±0,5
	самки		19	5,3	0,1	89,5	10,3±2,8
CBA	самцы	γ-облучение, 4 Гр	12	50,0	0,6	6,7	0,1
	самки		19	10,5	0,1	36,8	0,7
ICR	самцы	γ-облучение, 4 Гр	14	28,6	0,3	35,7	0,6
	самки		10	10,0	0,1	40,0	0,4

зарегистрированы у половины самцов и более чем у трети самок мышей линии CBA, что хорошо согласуется с данными, полученными ранее [14], тогда как опухоли легких не были обнаружены ни у самцов, ни у самок (табл. 1). У мышей ICR опухоли печени регистрировались значительно реже (у 12,9% самцов и отсутствовали у самок), а аденомы легких – чаще (у трети самцов и более чем у 10% самок), чем у мышей CBA. У мышей обеих линий, таким образом, в особенности у самцов, имеется выраженная предрасположенность к развитию опухолей печени, а у ICR – еще и опухолей легких. Введение канцерогенов в подсосном периоде привело к тому, что к концу экспериментов частота опухолей у животных обеих линий увеличилась, хотя и в неодинаковой степени у самцов и самок и при действии разных канцерогенов (табл. 1). Наиболее активным канцерогеном по отношению к печени оказался ДЭНА, лишь незначительно уступал ему в этом отношении уретан. ОАТ на данной модели оказался относительно слабым канцерогеном, уступающим по активности как ДЭНА, так и уретану. Еще меньшую гепатоканцерогенную активность показал ЭМС, проявивший, однако, выраженную канцерогенность для легких. Что касается облучения, то оно практически не повлияло на частоту опухолей печени у мышей обеих линий: некоторое снижение ее у самок CBA и повышение у мышей ICR статистически недостоверно.

Как и ожидалось, наиболее сильным канцерогеном для легких явился уретан. Нескольким уступал ему ЭМС и значительно – ДЭНА, наименее активным был ОАТ. При действии уретана наблюдались и меж-

линейные различия по чувствительности к индукции опухолей легких (у мышей ICR выше, чем у CBA), противоположные таковым по чувствительности к индукции опухолей печени (у CBA выше, чем у ICR, табл. 1). Чувствительность к индукции опухолей легких в наших экспериментах, за одним исключением, не зависела от пола мышей, что соответствует литературным данным [15]. ДЭНА и ЭМС в канцерогенном отношении действовали на легкие самцов и самок мышей одинаково, тогда как облучение, практически не повлиявшее на частоту опухолей легких у самцов, существенно увеличивало ее у самок мышей обеих линий (табл. 1).

Сведения о частоте клеток с абберациями хромосом в печени и легких изученных нами мышей суммированы в таблице 2. Поскольку интактные самцы и самки не различались в этом отношении между собой, в таблице данные по ним в пределах каждой линии объединены. В таблице 1 видно, что частота клеток с перестройками хромосом была практически одинаковой в печени и легких у контрольных мышей обеих линий. При введении ДЭНА их частота в печени значительно увеличилась у мышей CBA и в несколько меньшей степени у мышей ICR, а также в легких мышей CBA (ICR не исследовали). Специфический для печени кластогенный эффект, в особенности у самцов, оказывал ОАТ, практически не действующий повреждающе на хромосомы в клетках легких. Уретан не вызывал перестроек хромосом в клетках как печени самцов CBA, у которых он индуцирует множество опухолей печени, так и легких мышей ICR, отвечающих на его действие образованием наиболь-

Таблица 2

Частота клеток с абберациями хромосом в печени и легких подсосных мышей через сутки после введения гепато- и пульмоноканцерогенов

Линия	Пол мышей	Канцероген, доза, мкг/г	Печень		Легкие	
			число мышей	частота клеток с перестройками хромосом (%)	число мышей	частота клеток с перестройками хромосом (%)
CBA		контроль	10	2,5±0,11	9	2,5±0,19
ICR		контроль	14	2,2±0,21	10	2,4±0,20
CBA	самцы	ДЭНА, 40	4	4,2±0,37***	4	3,1±0,32
	самки		4	4,1±0,58*	4	2,9±0,08*
ICR	самцы	ДЭНА, 40	7	3,6±0,49*	-	-
	самки		4	3,9±0,41**	-	-
CBA	самцы	Уретан, 1000	10	2,9±0,21	-	-
	самки		10	2,9±0,25	-	-
ICR	самцы	Уретан, 1000	6	2,5±0,24	6	2,3±0,27
	самки		-	-	6	2,4±0,12
CBA	самцы	ОАТ, 225	4	4,7±0,54**	4	2,4±0,28
	самки		3	3,2±0,22*	3	2,4±0,24
ICR	самцы	ЭМС, 200	6	6,1±0,41***	6	9,1±1,47***
	самки		6	3,7±0,37**	-	-
CBA	самцы	γ-облучение, 4 Гр	5	6,5±0,74***	5	8,6±1,40***
	самки		8	7,4±1,52**	6	7,2±0,95***
ICR		γ-облучение, 4 Гр	10	11,2±0,88***	10	13,6±1,05***

* p < 0,05 (по отношению к контролю), ** p < 0,01, *** p < 0,001.

шего числа аденом. Напротив, облучение и ЭМС вызвали множественные хромосомные абберации в клетках как печени, так и легких (табл. 2).

Результаты, полученные при изучении влияния канцерогенов на хромосомы клеток печени и легких *in vivo*, хорошо согласуются с данными о способности клеточных ферментов печени и легких активировать эти канцерогены до мутагенных продуктов в SOS-хромотесте (табл. 3) и тесте Эймса (табл. 4). Повреждающие хромосомы гепато- и пульмоцитов ДЭНА и ЭМС в присутствии S9-фракции (а ЭМС и без нее; данные не приведены) вызывали выраженный SOS-ответ

использованной в экспериментах дозе уретан не вызвал SOS-ответа (фактор индукции не превышает 1), то есть не обладал мутагенной активностью при инкубации с любой из S9-фракций, эффективно активирующих

Таблица 4

Мутагенная активность БП и ОАТ в тесте Эймса с использованием бактерий *S. typhimurium* TA98 и S9-фракций из печени подопытных и контрольных животных

Доноры S9-фракций	Число ревертантов				
	Контроль (ДМСО)	БП		ОАТ	
		число на чашку	ФИ*	число на чашку	ФИ*
Без S9-фракции	33±1,6	34±2,1	1,0	35±1,9	1,1
Взрослые самцы C57BL	29±1,2	78±7,4	2,7	63±1,3	2,2
Взрослые самцы C57BL, индуцированные фенотарбиталом	23±0,6	144±1,7	6,3	167±3,2	7,3
Взрослые самцы C57BL, индуцированные ароклором-1254	32±1,8	285±4,4	8,9	334±3,1	10,4
12-дневные самцы CBA	26±0,9	88±4,8	3,4	62±4,9	2,7
12-дневные самки CBA	22±0,9	91±2,5	3,9	68±3,0	3,1
12-дневные самцы ICR	22±0,9	73±1,0	3,3	52±2,1	2,4
Крысы, индуцированные ароклором-1254	36±2,5	128±1,2	3,6	202±2,3	5,6

* ФИ – фактор индукции (отношение числа ревертантов в опыте к числу ревертантов в контроле).

Таблица 3
SOS-индуцирующая активность канцерогенов при их активации микросомальными ферментами из печени и легких мышей

Источник S-9 фракции	Фактор индукции		
	ДЭНА	ЭМС	Уретан
Печень самок CBA	2,3±0,19	2,9±0,64	0,7±0,17
Печень самцов CBA	2,8±0,22	4,7±0,36	0,8±0,13
Печень самок ICR	1,9±0,28	3,4±0,50	0,7±0,18
Печень самцов ICR	2,6±0,16	2,0±0,08	1,0±0,04
Легкие CBA	2,0±0,14	2,3±0,21	0,7±0,13
Легкие ICR	2,2±0,11	3,3±0,09	0,5±0,09

Примечание. Фактор индукции для бензпирена (положительный контроль) при активации его S9-фракциями из печени исследованных мышей равен 2,7±0,29.

независимо от того, из какого органа и от каких мышей эта фракция была получена. В отличие от этого, некластогенный в применяющейся для индукции опухолей и

ДЭНА. Как видно в таблице 4, в отсутствие активирующих ферментов ОАТ не увеличивает число обратных мутаций в гистидиновом локусе бактерий штамма TA98 *S. typhimurium*, то есть сам по себе не обладает способностью вызывать мутации типа сдвига рамки. В присутствии S9-фракции из печени мышей, индуцированных ароклором-1254 (использованы мыши тестерной по индуцибельности линии C57BL), он оказался высокомуtagenным (число ревертантов увеличилось более чем в 10 раз по сравнению с контролем). В 6 раз увеличилось число ревертантов при активации ОАТ ферментами печени мышей, индуцированных фенобарбиталом. Что касается активации его ферментами непродобработанных индукторами животных (12-дневных мышат линий CBA и ICR, а также взрослых мышей C57BL), то, как следует из полученных данных, она имеет место, хотя и на значительно более низком уровне (число ревертантов лишь вдвое превышает контрольный уровень, табл. 4). В этом отношении никаких существенных различий, связанных с линейной принадлежностью, полом или возрастом мышей, нами не обнаружено.

Обсуждение

Гепатоканцерогенез, индуцированный у мышей и крыс ароматическими аминами и азокрасителями, является одной из основных экспериментальных моделей химического канцерогенеза. Использование именно этой модели позволило установить основные закономерности опухолеобразовательного процесса, а также обнаружить такое фундаментальное явление, как метаболическая активация широкого круга применяющихся в эксперименте и средовых канцерогенов [10]. Активированные метаболиты канцерогенов («электрофильные реактанты») характеризуются высокой реакционной способностью и неферментативно взаимодействуют с нуклеофильными атомами клеточных макромолекул. Алкилируя экзоциклические атомы кислорода гуанина и (в меньшей степени) тимина, они способны вызывать ошибки репликации, приводящие к мутациям типа замены оснований и сдвига рамки, а повреждая азотные сайты оснований, приводить в конечном счете к разрывам ДНК. Этот факт и явился решающим аргументом в пользу представлений о генотоксическом механизме действия канцерогенов; видовая и тканевая специфичность, по этим представлениям, определяется тем, образуются ли в данной ткани (или поступают в нее) активированные метаболиты канцерогенов. Последние одинаково эффективно взаимодействуют как с эукариотической, так и с прокариотической ДНК, что и позволяет оценивать их мутагенность в бактериальных тестах [4]. Специфическое распознавание активированными метаболитами канцерогенов определенных генов и взаимодействие исключительно с ними в ущерб остальным в рассматриваемой концепции не предполагается.

Многочисленные исследования, проведенные с использованием бактериальных тестов, показали, что между канцерогенной и мутагенной активностью многих соединений наблюдается положительная корреляция, хотя однозначного соответствия нет [16].

Последнее, однако, может быть неким артефактом, обусловленным тем, что мутагенная активность канцерогенов оценивается без учета видовой и тканевой специфичности их действия. Поэтому только количественное изучение соотношения той и другой для каждого конкретного вещества непосредственно в ткани-мишени может дать ответ на вопрос, связаны ли генотоксичность и канцерогенность причинно, или корреляция между ними является отражением связи не первого порядка.

Для гепатоканцерогенов проведение такого изучения на взрослых животных затруднительно. Это обусловлено тем, что опухоли печени индуцируются у них только при длительном повторяющемся введении канцерогенов, при этом действие каждой последующей дозы протекает на фоне предыдущих, вследствие чего первичные и отдаленные, а также накапливающиеся побочные эффекты канцерогена накладываются друг на друга и не могут быть разграничены [17]. Этих недостатков лишены модели, в которых опухоли индуцируются при однократном воздействии канцерогенами (например, аденомы легких у мышей). Применительно к печени такая модель была разработана после того как было обнаружено, что у самцов мышей, получавших канцерогены в подсосном периоде (на 12-й–15-й дни жизни), к 8–12-месячному возрасту развиваются множественные предопухолевые поражения и опухоли печени [7, 18]. Только в редких случаях и значительно позднее они могут развиваться и у самок [19]. Как у самцов, так и у самок при этом развиваются и опухоли легких. В настоящей работе мы оценили в бактериальных тестах способность микросомных ферментов печени и легких 12-дневных мышат, различающихся по чувствительности к различным канцерогенам, активировать эти канцерогены до мутагенных продуктов, а также частоту перестроек хромосом в клетках печени и легких этих мышат через сутки после воздействия данными канцерогенами. Анализ метафазных хромосом в силу крайней редкости митозов в легких и печени мышей было провести затруднительно, поэтому мы оказались перед выбором: оценивать кластогенный эффект канцерогенов *in vivo* по сестринским хроматидным обменам или по хромосомным перестройкам (мостам и фрагментам) в клетках, находящихся в стадиях анафазы и ранней телофазы первого после воздействия митоза. Поскольку метод сестринских хроматидных обменов требует продолжительного воздействия на животных бромдезоксипуридином, который сам является мутагеном и, возможно, канцерогеном [6]. Мы остановились на учете перестроек хромосом. Оказали влияние на этот выбор и литературные данные, свидетельствующие об отсутствии корреляции между канцерогенной активностью ароматических аминов и азокрасителей и их способностью индуцировать сестринские хроматидные обмены *in vivo* [20], и о якобы наличии такой корреляции между хромосомными абберациями в клетках крови и частотой опухолей у человека [21].

В наших экспериментах множественные опухолевые поражения печени развились у 100% мышат-самцов обеих линий, получавших ДЭНА, уретан или ОАТ, что во всех случаях достоверно отличается

от контроля, тогда как у самок всех групп процент животных с опухолями увеличился лишь незначительно (табл. 1). Между тем ни по частоте гепатоцитов с перестройками хромосом после острого введения канцерогенов (табл. 2), ни по способности печеночных ферментов к мутагенной активации последних в бактериальных тестах (табл. 3 и 4) самки мышей не отличались от самцов. По современным представлениям, резистентность подсосных самок к действию гепатоканцерогенов определяется на стадии промоции, решающая роль при этом отводится гормональному статусу организма самок (а именно характеру секреции соматотропного гормона) [22]. Однако во взрослом состоянии самки мышей значительно превосходят самцов по чувствительности к гепатоканцерогенам [7, 14]. Так, нами было показано, что самцы линии C57BR, чувствительные к индукции опухолей печени при введении ОАТ в подсосном периоде [23], устойчивы при введении его во взрослом состоянии [14], тогда как самки, напротив, устойчивы в подсосном периоде и чувствительны во взрослом [14, 23]. В рамках концепции двустадийного канцерогенеза следует полагать, что ОАТ при хроническом применении либо сам промотирует гепатоканцерогенез у самок, либо меняет гормональный статус (в той части, в которой он имеет отношение к промоции гепатоканцерогенеза) животных того и другого пола на противоположный. В качестве альтернативы этому объяснению можно предположить, что у подсосных и взрослых мышей ОАТ вызывает неодинаковую инициацию гепатоцитов, проявляющих чувствительность к промоции в условиях гормонального статуса мужского организма в первом случае и женского – во втором. Определяются ли, таким образом, различия по частоте опухолей у самцов и самок на уровне инициации или промоции – неясно. Поэтому оставим различия между самцами и самками и рассмотрим соотношение между канцерогенной и мутагенной активностью изученных нами соединений только у самцов. И в этом случае, однако, сколько-нибудь отчетливой связи между этими показателями не прослеживается. Как уже было сказано, наибольшую гепатоканцерогенную активность у мышат обеих линий проявил ДЭНА, заметно повышающий частоту поврежденных хромосом в клетках печени и эффективно активируемый их ферментами до мутагенных продуктов в SOS-хромотесте. Однако ОАТ, не уступавший ДЭНА по кластогенной активности, вызвал у мышат CBA в 4,5 раза меньше опухолей печени, тогда как вообще негенотоксичный уретан – лишь в 2,2 раза меньше. Не различаясь между собой по количеству клеток с перестройками хромосом (которое у тех и других было на уровне контроля), мыши CBA и ICR более чем в 6 раз различались по количеству индуцированных уретаном опухолей печени. Уретан, наиболее сильный канцероген для легких, не повышал частоту пневмоцитов с перестройками хромосом (табл. 2) и не активировался клеточными ферментами до мутагенных метаболитов в SOS-хромотесте (табл. 3). В литературе имеются единичные сообщения о том, что уретан вызывает мутации в тесте Эймса [24] и повреждение хромосом в клетках *in vitro* [25]. Однако наблюдается это только при очень высоких

его концентрациях (10 мг/мл культуральной среды и 10–25 мг на чашку в тесте Эймса [24, 25]), более чем на порядок превышающих необходимые для индукции опухолей, и, очевидно, не имеет отношения к их индукции.

Качественно другие закономерности наблюдались нами при использовании заведомо генотоксичных ЭМС и γ -облучения. По числу хромосомных перестроек, индуцированных в клетках печени, они значительно превосходили ДЭНА и ОАТ, не говоря уже об уретане (табл. 2), однако проявляли лишь следовую активность как канцерогены: слабое, хотя и статистически достоверное гепатоканцерогенное действие оказывал ЭМС, введенный в близкой к максимально переносимой дозе (200 мкг/г), тогда как облучение, вызывавшее еще более выраженный кластогенный эффект, в особенности у мышат ICR, не привело к сколько-нибудь значительному повышению частоты или множественности опухолей печени по сравнению с контролем. В то же время для легких ЭМС оказался сильным канцерогеном, а облучение достоверно увеличивало частоту опухолей легких только у самок (табл. 1).

Полученные результаты, таким образом, показывают, что мутагенная активность, проявляемая гепато- и пульмоноканцерогенами в тканях-мишенях, не отражает их канцерогенного потенциала в этих тканях. Поэтому наблюдавшееся многими исследователями несоответствие между канцерогенной активностью соединений и их мутагенностью в тесте Эймса не является результатом того, что последняя была неадекватно (без учета тканевой специфичности действия канцерогенов) оценена, а, очевидно, означает, что такого соответствия нет по существу. Действительно, канцерогенов, не проявляющих мутагенной активности ни в одном из известных тестов, в настоящее время так много, что их пришлось выделить в особую группу так называемых эпигенетических канцерогенов [26]. Однако признание наличия таких канцерогенов по существу означает признание не-универсальности генотоксического механизма канцерогенеза. Более того, в этом случае нельзя исключить, что канцерогенез вообще развивается на эпигенетической основе, а генотоксичность канцерогенов является лишь их побочным свойством. Этому предположению, казалось бы, противоречат тысячи публикаций с сообщениями о полиморфизме в опухолях сотен генов, в том числе онкогенов и генов-супрессоров опухолей, мутации в которых могут внести существенный вклад в их развитие. Однако такой полиморфизм, обнаруживаемый обычно в зрелых опухолях, нарастает по мере их прогрессии, которая идет спонтанно или под влиянием немутагенных промоторов, как правило, уже в отсутствие канцерогена, и поэтому ничего не говорит о механизме иницирующего действия последнего. Вопрос о роли мутаций на разных стадиях канцерогенеза – большой и сложный и заслуживает специального рассмотрения. Этому вопросу мы планируем посвятить отдельную работу.

Определяя рак как генетическую болезнь, Г.П.Георгиев [27] пишет, что он может быть связан «с потерей, или повреждением, или активацией, или,

наконец, с привнесением извне определенных генов». Собственно генотоксическими при этом являются потеря и повреждение и только частично активация – в той части, в какой она является результатом повреждения или реаранжировки этих генов. Другой путь усиления активности онкогена, связанный с «усилением синтеза матричных РНК и в итоге синтеза белкового продукта онкогена и его накопления в клетке», может реализоваться на уровне регуляции этого синтеза, т.е. на эпигенетическом уровне, как это происходит в нормальном онтогенезе и при репаративных процессах. В настоящее время имеются идеи относительно того, как могут действовать канцерогены на уровне не структуры, а функции генома [28–31].

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 97-04-49434 и 00-04-49548).

Литература

- Shivapurkar N., Virmani A.K., Wistuba I.I. et al. Deletion of chromosome 4 at multiple sites are frequent in malignant mesothelioma and small cell lung carcinoma // Clin. Cancer Res. 1999. V. 5. P. 17–23.
- Тимофеева О.А., Филипенко М.Л., Каледин В.И. Мутации в 61 кодоне гена H-RAS в опухолях печени, индуцированных у мышей сильными и слабыми канцерогенами // Бюл. эксперим. биол. мед. 2000. Т. 129, № 1. С. 82–85.
- Sidransky D. Nucleic acid-base methods for the detection of cancer // Science. 1997. V. 278. P. 1054–1058.
- Ames B.N., Durston W.E., Yamasaki E., Lee F.D. Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1973. V. 70. P. 2281–2285.
- Васильев Ю.М. Социальное поведение нормальных клеток и асоциальное поведение опухолевых клеток. II. Клетки строят ткань // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 5. С. 20–25.
- Анисимов В.Н., Лихачев А.Я., Напалков Н.П. Возникновение злокачественных опухолей у животных вследствие включения синтетического пиримидинового основания 5-бромо-2'-дезоксипуридина в ДНК // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44, № 1. С. 19–22.
- Wiseman R.W., Miller E.C., Miller J.A., Liem A. Structure-activity studies of the hepatocarcinogenicities of alkenylbenzene derivatives related to estragole and safrole on administration to preweanling male C57BL/6J x C3H/HeJ F₁ mice // Cancer Res. 1987. V. 47. P. 2275–2283.
- Rodriguez L.V., Dunsford H.A., Steinberg K.K. et al. Carcinogenicity of benzo[*a*]pyrene and manufactured gas plant residues in infant mice // Carcinogenesis. 1997. V. 18. P. 127–135.
- Simmon V.F. *In vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with Salmonella typhimurium // J. Nat. Cancer Inst. 1979. V. 62. P. 893–899.
- Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Аналитический обзор. Новосибирск: Изд-во ГПНТБ, 1999. 86 с.
- Quillardet P., Hofnung M. The SOS chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: procedures // Mutat. Res. 1985. V. 147. P. 65–78.
- Hude W., Behm C., Gurtler R., Basler A. Evaluation of the SOS chromotest // Mutat. Res. 1988. V. 203. P. 81–94.
- Maron D.M., Ames B.N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test // Mutat. Res. 1983. V. 113. P. 173–215.
- Каледин В.И., Серова И.А., Семенова Л.А. Неравномерная предрасположенность к развитию спонтанных и индуцированных опухолей печени у мышей разных линий и их гибридов // Эксперим. онкология. 1990. Т. 12, № 4. С. 28–30.
- Тимофеева О.А., Филипенко М.Л., Каледин В.И. Изучение корреляции между генотипом гена K-RAS и чувствительностью мышей к химической индукции опухолей легкого // Генетика. 1999. Т. 35. С. 1309–1312.
- Travis C.C., Richter Pack S.A., Salsbury A.W., Yambert M.W. Prediction of carcinogenic potency from toxicological data // Mutat. Res. 1990. V. 241. P. 21–36.
- Серова И.А., Каледин В.И., Семенова Л.А. Наследование чувствительности к индукции опухолей печени и стимуляции синтеза α -фетопротеина на ранних этапах гепатоканцерогенеза, индуцированного о-аминоазотолуолом у мышей DD/He и CC57BR/Mv // Эксперим. онкология. 1992. Т. 14, № 1. С. 31–35.
- Roe F.J.C. Neonatal induction of hepatic and other tumors // Mouse hepatic neoplasia. Amsterdam a.o., 1975. P. 133–142.
- Kemp C.J., Drinkwater N.R. Genetic variation in liver tumor susceptibility, plasma testosterone levels, and androgen receptor binding in six inbred strains of mice // Cancer Res. 1989. V. 49. P. 5044–5047.
- Parodi S., Zunino A., Ottagio L. et al. Lack of correlation between the capacity of inducing sister-chromatid exchanges in vivo and carcinogenic potency, for 16 aromatic amines and azo derivatives // Mutat. Res. 1983. V. 108. P. 225–238.

- Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European study group on cytogenetic biomarkers and health // Cancer Res. 1998. V. 58. P. 4117–4121.
- Little C., Legraverend C., Blanck A. et al. Sexual dimorphism of hepatic steroid metabolism and its significance for chemical carcinogenesis // Hormonal carcinogenesis. B.: Springer Verlag, 1992. P. 124–129.
- Каледин В.И., Роничевская Г.М., Зверева Л.Н. Несоответствие между канцерогенным и мутагенным эффектами аминоазокрасителей у подсосных мышей // Докл. РАН. 1994. Т. 335. С. 810–812.
- Hubner P., Groux P.M., Weibel B. et al. Genotoxicity of ethyl carbamate (urethane) in Salmonella, yeast and human lymphoblastoid cells // Mutat. Res. 1997. V. 390. P. 11–19.
- Платонова Г.М., Погосянц Е.Е. Влияние тимина на возникновение аденом в легких мышей при действии уретана и N-гидроксиуретана // Вопросы онкологии. 1969. Т. 15, № 2. С. 66–71.
- Турусов В.С., Ракитский В.Н. Пестициды как негенотоксические канцерогены // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45, № 2. С. 118–123.
- Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковую // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 4. С. 17–22.
- Felsher D.W., Bishop J.M. Transient excess of MYC activity can elicit genomic instability and tumorigenesis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 3940–3944.
- Macleod M.C. A possible role in chemical carcinogenesis for epigenetic, heritable changes in gene expression // Molecular carcinogenesis. 1996. V. 15. P. 241–250.
- Каледин В.И., Гуляева Л.Ф., Ильницкая С.И. и др. За нарушение глюкокортикоидной индукции тирозинаминотрансферазы в печени ответственны активированные метаболиты гепатоканцерогенов // Докл. РАН. 1997. Т. 357. С. 126–129.
- Меркулова Т.И., Каледин В.И., Кропачев К.Ю. и др. Влияние орто-аминоазотолуола на глюкокортикоидную индукцию тирозинаминотрансферазы у чувствительных к его гепатоканцерогенному действию мышей реализуется через фактор транскрипции HNF3 γ // Докл. РАН. 1998. Т. 361. С. 700–703.

Некоторые термины

Бактериальные тесты на мутагенность – тесты, позволяющие выявлять мутагенность химических

соединений или продуктов их биотрансформации по индукции мутаций у бактерий специально сконструированных штаммов. В тесте Эймса это ауксотрофные по гистидину штаммы *S. typhimurium* с повышенной проницаемостью клеточной стенки и дефектные по системам репарации ДНК. Мутации выявляются по числу прототрофных колоний (выросших на среде без гистидина). В SOS-хромотесте используются штаммы *E. coli*, у которых нарушение репликации ДНК, вызванное ее повреждением, ведет к индукции так называемого SOS-ответа, характеризующегося усилением экспрессии ряда генов, участвующих в ее репарации. Генотоксичность испытуемых соединений в этом тесте определяют по степени индукции β -галактозидазы, структурный ген которой находится под контролем промотора одного из генов SOS-ответа, в качестве контроля служит щелочная фосфатаза, не индуцирующаяся в условиях опыта. Активность ферментов определяется колориметрически, откуда и название *хромотест*. В обоих тестах для активации соединений принято использовать микросомальные и цитозольные ферменты печени крыс, преобразованных индукторами этих ферментов.

Генотоксический канцерогенез – канцерогенез, развивающийся на основе структурных изменений генома; **агенотоксический канцерогенез** – канцерогены, повреждающие ДНК (вызывающие генные или хромосомные мутации).

Концепция двухстадийного канцерогенеза – представление о канцерогенезе как о двухстадийном процессе с наследственным изменением клетки на первой стадии (стадии инициации) и со стимуляцией ее размножения на второй (стадии промоции). Считается, что при инициации происходит мутационное повреждение ДНК, хотя известны немутагенные канцерогены, являющиеся активными инициаторами опухолевого процесса (например, уретан).

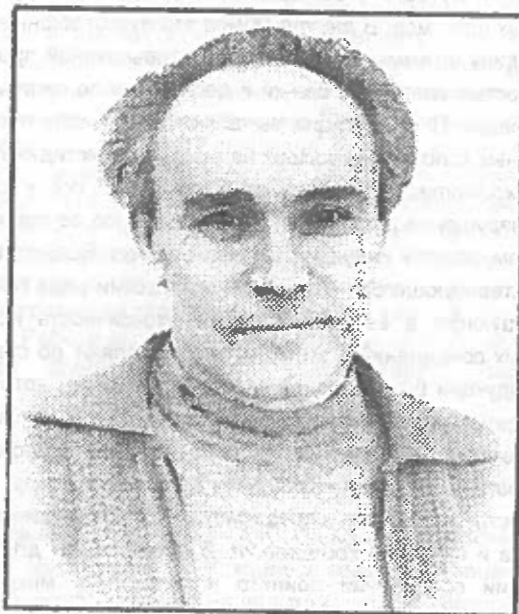
Малинизация – озлокачествление

Мезотелиома – злокачественная опухоль легких человека, затрагивающая плевру и брюшину; вызывается волокнами асбеста.

Филадельфийская хромосома – специфическая хромосома, образующаяся при транслокации между длинными плечами 9 и 22 хромосом человека; характерна для некоторых форм хронического миелоидного лейкоза. Впервые была описана в Филадельфии.

В.И.Каледин, Е.А.Васюнина, Л.П.Овчинникова, Г.М.Роничевская, Л.Н.Зверева, С.И.Ильницкая, Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

ПРОФЕССОР ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ
РАТНЕР



01.08.1932–15.08.2002

1 августа 2002 года исполнилось 70 лет заведующему лабораторией молекулярно-генетических систем ИЦиГ СО РАН, профессору кафедры цитологии и генетики НГУ, доктору биологических наук Ратнеру Вадиму Александровичу. Мы знали, что Вадим Александрович неизлечимо болен. Он умер 15 августа.

В.А.Ратнер родился 1 августа 1932 г. в г. Благовещенске-на-Амуре в семье врачей. Его отец Ратнер Александр Израилевич и мать Кантор Валентина Михайловна, впоследствии оба доктора медицинских наук, профессора, были известными людьми в Хабаровске. Казалось логичным, что Вадим, окончивший школу с золотой медалью, поступает в Хабаровский медицинский институт. Однако после первого курса, в 1950 году, несмотря на протесты родителей, Вадим Ратнер бросает медицинский институт, едет в Ленинград и поступает на физический факультет Ленинградского государственного университета.

В 1955 г. после окончания ЛГУ дипломированный физик возвращается в Хабаровск, где начинает работать ассистентом кафедры физики Хабаровского педагогического института, а с 1956 по 1959 г. – преподавателем кафедры физики Хабаровского института инженеров железнодорожного транспорта.

В 1959 г. В.А.Ратнер переехал в г. Новосибирск, где до декабря 1960 г. работал ассистентом кафедры физики и математики Новосибирского ин-

ститута инженеров геодезии, аэрофотосъемки и картографии.

Новосибирск конца пятидесятых – это конечно же организация и начало строительства новосибирского Академгородка. Не остался в стороне от романтики науки и Вадим Александрович. Он снова, как и в 1950 году, уже в 1960 году резко меняет направление своей деятельности. Несмотря на обилие институтов физического профиля, его привлекает биология, более того, восстающая из пепла лысенковского пожара генетика.

В 1960 г. В.А.Ратнер переходит на работу в Институт цитологии и генетики СО АН СССР, с которым он связал себя на всю дальнейшую жизнь. Список продвижения по служебной лестнице уместается в несколько строк: с декабря 1960 г. м.н.с., с 1967 г. – с.н.с. лаборатории эволюционной генетики животных, с 29 декабря 1973 г. – с.н.с., а с 1978 по 1986 г. – заведующий лабораторией генетики популяций, с 1986 по 1990 г. – заведующий теоретическим отделом, с 1990 по 2002 г. – заведующий лабораторией молекулярно-генетических систем Института цитологии и генетики СО РАН.

В 1965 г. защитил диссертацию «Генетические управляющие системы» на соискание ученой степени кандидата биологических наук. В 1976 г. присуждена ученая степень доктора биологических наук, тема диссертации «Молекулярно-генетические системы управления».

Ученое звание старшего научного сотрудника присвоено в 1971 г., ученое звание доцента – в 1974 г. Ученое звание профессора по кафедре цитологии и генетики Новосибирского государственного университета присвоено в 1978 г.

Классическая лекторская школа Ленинградского университета, полученная за время обучения, опыт преподавательской работы, обретенный в первые годы после окончания ЛГУ, позволили В.А.Ратнеру стать одним из ярких лекторов молодого Новосибирского государственного университета. К преподавательской деятельности он относился чрезвычайно ответственно, серьезно и с любовью. Педагогический талант В.А.Ратнера наиболее полно раскрылся и развился во время его работы в Новосибирском государственном университете. На биологическом отделении факультета естественных наук НГУ он читал авторский курс «Молекулярная генетика», спецкурсы: «Математическая генетика популяций», «Молекулярные системы управления», «Молекулярная эволюция», «Мобильные элементы и количественные при-

знаки». В.А.Ратнер с 1968 г. являлся инициатором и организатором специализации по математической биологии на биологическом отделении факультета естественных наук НГУ. В.А.Ратнер – автор учебных пособий по молекулярной генетике и эволюции и математической популяционной генетике. Под научным руководством В.А.Ратнера было защищено более 20 кандидатских диссертаций, он был научным консультантом по 8 докторским диссертациям. Это формальные данные. На самом деле учениками В.А.Ратнера считают себя более ста ученых, работающих как в России, так и за рубежом.

В.А.Ратнер – выдающийся ученый, известный специалист в области теории молекулярной эволюции и математической молекулярной генетики. Его работы охватывают широкий круг проблем: генетический язык; молекулярно-генетические системы управления; математическую популяционную и эволюционную генетику; генетический комплементационный анализ; роль мобильных элементов в экспрессии, изменчивости и эволюции количественных признаков.

В середине 1970-х годов В.А.Ратнером сформулирована концепция молекулярно-генетических систем управления клетки и организма, ставшая основой информационно-кибернетического подхода к моделированию молекулярно-генетических процессов. Важной частью этого направления явилось формулирование информационно-лингвистического подхода для описания закономерностей кодирования генетической информации.

Постановка задач и многие результаты были пионерскими: общие свойства генетического языка; концепция генов как информационных единиц; анализ симметрии, регулярности и помехоустойчивости генетического кода; разработка методов анализа и контекстного анализа последовательностей; поиск функциональных знаков в последовательностях; сравнительный анализ иерархической структуры генетического языка, естественных языков человека и языков программирования.

С середины 1970-х годов по инициативе В.А.Ратнера были начаты работы по компьютерному моделированию и анализу пространственной структуры макромолекул: разработка методов и реконструкция конкретных вторичных и третичных структур ряда белков и РНК, анализ мутационных спектров, стабильности, топологических ограничений, накладываемых на структуры белков в ходе их эволюции.

Важным и оригинальным направлением работ В.А.Ратнера было моделирование динамики функ-

ционирования систем взаимодействующих генов. Были разработаны методы и построены модели оперонов, осциллирующих систем, пороговая модель управления развитием фага λ. В области теории молекулярной эволюции В.А.Ратнером были инициированы и выполнены исследования по моделированию возникновения основ молекулярно-генетической организации. Им предложена оригинальная концепция сайзеров – универсальных систем самовоспроизведения, изучены их динамические свойства, обоснована эволюционная схема возникновения генетического кода, предложены «сценарии» добиологической эволюции. Разработана основа оригинальной теории синонимической эволюции – процесса макроэволюционного изменения структуры макромолекул без изменения их основных функций. Проведены исследования моделей эволюции геномов и молекулярно-генетических систем управления моделями эволюции полирепликонных систем, возникновения многооперонных систем, эволюции мультигенных семейств, семейств мобильных элементов. В.А.Ратнером проведен анализ общих проблем теории молекулярной эволюции: обоснованы принципы построения единой теории; разработаны концепции лимитирующих факторов экспрессии, организации и эволюции молекулярно-генетических систем управления; разработан принцип блочно-модульной организации и эволюции молекулярно-генетических систем управления.

У В.А.Ратнера были выдающиеся учителя. Своими учителями он считал члена-корреспондента АН СССР А.А.Ляпунова, доктора биологических наук Н.В.Тимофеева-Ресовского и академика Д.К.Беляева.

В.А.Ратнер является создателем научной школы, которая заложила основы теории молекулярно-генетических систем управления, внесла принципиальный вклад в построение единой теории молекулярной эволюции, им разработан ряд новых разделов теоретической и эволюционной генетики. Созданное и развивающееся научное направление сложилось в одну из самых активных научных школ, работы которой широко известны и признаны как в России, так и за рубежом. В.А.Ратнеру удалось в своей жизни воспитать плеяду учеников: д.б.н., проф. Р.Н.Чураев, чл.-корр. РАН А.Н.Дегерменджи, д.б.н. Абросов, к.б.н. В.А.Куличков, к.б.н. А.Г.Бачинский, д.б.н. С.Н.Родин, д.б.н. Ю.А.Пых, д.б.н., проф. Н.А.Колманов, д.б.н. Д.П.Фурман, к.б.н. В.Е.Козлов, к.б.н. С.И.Бажан, М.Р.Штабной, к.б.н. М.А.Коростышевский, д.б.н. Е.Я.Фрисман, к.б.н. В.В.Соловьев, к.б.н. А.А.Жарких, В.В.Шамин, к.б.н. А.Э.Кель, к.б.н. М.П.Пономаренко, к.б.н. А.Ю.Ржец-

кий, к.б.н. И.Б.Рогозин, к.б.н. И.Н.Шиндялов, к.б.н. В.В.Капитонов, д.б.н. Л.В.Омельянчук, к.б.н. Г.Х.Кананян, к.б.н. Ю.Г.Матушкин, к.б.н. И.А.Шахмурадов, к.б.н. А.Д.Саламов, к.б.н. В.Б.Стрелец, В.В.Бохонов, О.В.Вишневецкий, А.Я.Юданин, к.б.н. С.И.Макарова, к.б.н. К.С.Макарова, к.б.н. Ю.И.Вульф, к.б.н. В.Г.Амикишиев, к.б.н. И.В.Селедцов, к.б.н. Е.В.Бубенщикова.

В.А.Ратнер – автор 400 научных работ, в том числе автор и соавтор 10 монографий. Под редакцией В.А.Ратнера вышло 15 книг, например в Институте цитологии и генетики СО АН СССР начиная с 1972 г. было издано 10 сборников работ по математической генетике и теории молекулярной эволюции, соавтором многих статей был он сам. В.А.Ратнер являлся членом редколлегии международных журналов: «*Biometrische Zeitschrift*», «*Genetics, Selection, Evolution*», «*Theoretical Population Biology*». Он входил в состав ученого совета ИЦиГ СО РАН, совета по защите докторских диссертаций при ИЦиГ СО РАН, объединенного ученого совета по биологическим наукам СО РАН. Он состоял членом Всесоюзного общества генетиков и селекционеров им. Н.И.Вавилова (с 1994 г. – Вавиловское общество генетиков и селекционеров). Он был одним из самых активных авторов нашего журнала «Информационного вестника ВОГиС». В 1997 г. Вадим Александрович избран действительным членом Российской Академии естественных наук. Награжден премией им. В.С.Кирпичникова (2002), присуждаемой за работы в области эволюционной генетики.

В.А.Ратнер всю жизнь оставался романтиком. Он любил жизнь. В юности он получил музыкальное образование, играл на фортепиано, любил петь. Знал поэзию и сам писал стихи. Хорошо играл в баскетбол.

Память о В.А.Ратнере остается в его работах, в учениках и в их делах и в наших сердцах.

Основные работы В.А.Ратнера

1. Ратнер В.А. Генетические управляющие системы. Новосибирск: Наука, 1966. 181 с.
2. Ратнер В.А. Принципы организации и механизмы молекулярно-генетических процессов. Новосибирск: Наука, 1972. 323 с.
3. Ratner V.A. The genetics language // *Progr. Theor. Biol. N.Y.: Acad. Press.* 1974. V. 3. P. 143–228.
4. Гимельфарб А.А., Гинзбург Л.Р., Полузтков Р.А., Пых Ю.А., Ратнер В.А. Динамическая теория биологических популяций. М.: Наука, 1974. 455 с.

5. Ратнер В.А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск: Наука, 1975. 287 с.
6. Ratner V.A., Rodin S.N. Theoretical aspects of partial complementation // *Progr. Theor. Biol. N.Y.: Acad. Press.* 1976. V. 4. P. 1–163.
7. Ратнер В.А. Математическая популяционная генетика (элементарный курс). Новосибирск: Наука, 1977. 126 с.
8. Ratner V.A. *Molekulargenetische Steuerungssysteme.* Berlin: Akademie-Verlag, 1977.
9. Ratner V.A., Tchuraev R.N. Simplest genetic systems controlling ontogenesis: organization principles and models of their function // *Progr. Theor. Biol. N.Y.: Acad. Press.* 1978. V. 5. P. 82–127.
10. Ратнер В.А. Молекулярная генетика: принципы и механизмы. Новосибирск: Наука, 1983. 256 с.
11. Ратнер В.А., Жарких А.А., Колчанов Н.А. и др. Проблемы теории молекулярной эволюции. Новосибирск: Наука, 1985. 263 с.
12. Ratner V.A. Towards the unified theory of molecular evolution // *Theor. Popul. Biol.* 1990. V. 38, № 2. P. 233–261.
13. Ратнер В.А. Краткий очерк теории молекулярной эволюции. (Учебное пособие). Новосибирск: НГУ, 1992. 63 с.
14. Ratner V.A., Zabanov S.A., Kolesnikova O.V., Vasilyeva L.A. Induction of mobile genetic element *Dm-412* transpositions in *Drosophila* genome by heat shock treatment // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1992. V. 89, № 12. P. 5650–5654.
15. Ратнер В.А. Концепция молекулярно-генетических систем управления. (Учебное пособие). Новосибирск: НГУ, 1993. 120 с.
16. Ratner V.A., Zharkikh A.A., Kolchanov N.A. et al. *Molecular Evolution.* Berlin: Springer-Verlag, 1996. 443 p.
17. Васильева Л.А., Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В. Сравнительные вклады генетических факторов в индукцию транспозиций МГЭ при изогенизации // *Генетика.* 1998. Т. 34, № 11. С. 1484–1492.
18. Vasilyeva L.A., Ratner V.A. Heavy heat shock induced retrotransposon transpositions in *Drosophila* // *Genet. Res. (Camb.)* 1999. V. 74, № 2. P. 111–119.
19. Васильева Л.А., Ратнер В.А. Полигенная система количественного признака *radius incompletus* у дрозофилы: генетические особенности, взаимодействие с другими генами и паттерном МГЭ // *Современные концепции эволюционной генетики.* Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000. С. 117–127.

20. Ратнер В.А., Васильева Л.А. Мобильные генетические элементы (МГЭ): «эгоистическая ДНК» или функциональная часть генома? // *Современные концепции эволюционной генетики.* Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000. С. 145–170.
21. Ратнер В.А. Генетика, молекулярная кибернетика: личности и проблемы. Новосибирск: Наука РАН, 2002.

Семья В.А.Ратнера и Институт цитологии и генетики СО РАН искренне признательны всем, кто выразил соболезнования в связи со смертью профессора Вадима Александровича Ратнера.

В.К.Шумный, академик РАН
Л.А.Васильева, профессор
Н.А.Колчанов, профессор
И.К.Захаров, профессор
Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск
Кафедра цитологии и генетики Новосибирского государственного университета

ВТОРАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ», ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ М.Г.КОЛПАКОВА

Новосибирск, 15–17 октября 2002 г.



В 2002 году исполняется 80 лет со дня рождения профессора Михаила Григорьевича Колпакова, видного ученого в области физиологии и патофизиологии

эндокринной системы, основателя сибирской школы эндокринологов, который явился одним из основоположников системного подхода в изучении эндокринных механизмов регуляции функций организма в норме и патологии.

Отдавая дань памяти М.Г.Колпакову, Сибирское отделение РАН и Сибирское отделение РАМН провели в г. Новосибирске (Академгородок, Дом ученых) с 15 по 17 октября 2002 года Вторую научную конференцию с международным участием «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии». Основные направления работы конференции:

1. Центральная регуляция эндокринных функций.
2. Эндокринная регуляция физиологических функций и физиология эндокринной системы.
3. Функциональная морфология эндокринных образований.
4. Молекулярная и клеточная эндокринология.
5. Генетико-эволюционные аспекты эндокринных функций.
6. Эндокринная система в онтогенезе и репродуктивных процессах.
7. Эндокринная система в патологии (фундаментальные аспекты).

Профессор М.Г.Колпаков стоял фактически у истоков нового направления в физиологической генетике, которое можно обозначить как экспериментальная генетика эндокринных функций, или эндокринологическая генетика. В этом направлении работы М.Г.Колпакова и сотрудников его лаборатории эндокринологии, которая в 1972 г. перешла из Института физиологии СО АН СССР в Институт цитологии и генетики, развивались в русле идей академика Д.К.Беляева о важной роли стресса и гормонов стресса в эволюционном процессе.

Трагическая случайность – автомобильная катастрофа в 1974 г. – оборвала яркую жизнь Михаила Григорьевича в самом расцвете его творческих сил.

Родился М.Г.Колпаков в 1922 г. в городе Томске в семье врачей. В 1941 г. девятнадцатилетний Миша Колпаков встал в строй защитников Родины и своего народа. Во время Великой Отечественной войны Михаил Колпаков, старшина торпедного катера, принимал участие в героической обороне Ленинграда, во взятии Кенигсберга. Был награжден Орденом Боевого Красного Знамени, двумя орденами

Отечественной войны, медалью «За отвагу» и другими наградами. После войны – учеба в Новосибирском мединституте, аспирантура и блестящая карьера ученого.

Основные этапы научной биографии М.Г. Колпакова:

1955–1956 – клинический ординатор.

1956–1958 – сотрудник кафедры патофизиологии Новосибирского медицинского института.

1958–1963 г. – возглавляет кафедру патофизиологии и биохимии в Новокузнецком институте усовершенствования врачей. В 1963 г. защищает докторскую диссертацию. В 1963 г. М.Г. Колпаков переходит на работу в Сибирское отделение АН СССР вначале в качестве руководителя отдела экспериментальной биологии и медицины, а затем – заведующего лабораторией эндокринологии Института цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР. Наряду с этим в 1972 г. он организует и возглавляет комплексную межведомственную лабораторию эндокринологии и биоритмологии Института клинической и экспериментальной медицины Сибирского филиала АМН СССР и читает курс эндокринологии в Новосибирском госуниверситете, является председателем Новосибирского отделения Всесоюзного общества эндокринологов.

Однако за всеми этими сухими фактами кроется нечто гораздо большее. Все, кто знал М.Г. Колпакова, не могли не восхищаться его широчайшей эрудицией, его блестящим аналитическим умом. Вот неполный список тех направлений науки, в развитие которых несомненный вклад внес Михаил Григорьевич: исследование роли гормонов коры надпочечников в регуляции основных функций организма; изучение водно-солевого гомеостаза и эндокринных механизмов его регуляции; физиология и патофизиология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; изучение роли гормонов коры надпочечников в регуляции кровообращения; роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии артериальной гипертензии; исследование генетико-эволюционных и эндокринных механизмов стресса; биологические ритмы как универсальный механизм адаптации и роль гормонов в их осуществлении; наконец, математическое моделирование эндокринных функций и биологических ритмов организма. Какого бы из перечисленных разделов ни касался острый

«колпаковский взгляд», везде он мог увидеть, уловить непостижимым образом то золотое зерно, ту изюминку, которая делала работу значимой и оригинальной.

Михаил Григорьевич был прекрасным Учителем (именно с большой буквы). Его лекции пользовались неизменным успехом, собирали многочисленных слушателей. Он создал целую школу эндокринологов, и его ученики работают во многих научных и учебных заведениях нашей страны и за рубежом. Под руководством Михаила Григорьевича были выполнены 2 докторские и 21 кандидатская диссертации.

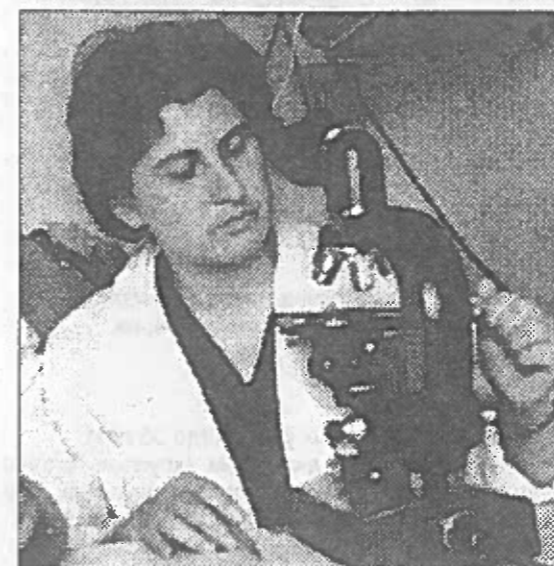
Научная значимость работ М.Г. Колпакова подтверждается тем, что его работы стали широко известными и цитируемыми. Он автор монографии «Надпочечники и реанимация» (Москва, 1964), переведенной в США, автор и редактор коллективных монографий «Кортикостероидная регуляция водно-солевого гомеостаза» (Новосибирск, 1967), «Механизмы сезонных ритмов кортикостероидной регуляции зимоспящих» (Новосибирск, 1974). Ему принадлежит более 100 научных работ. М.Г. Колпаков был организатором и руководителем международного симпозиума «Альдостерон и адаптация к изменениям водно-солевого режима» (1968), проходившего в Новосибирском научном центре. В последние годы М.Г. Колпаков основное внимание уделял вопросам эндокринологической генетики. Им были начаты многообещающие исследования кортико- и гонадостероидных механизмов генетически обусловленных форм поведения и устойчивости организма к стрессорным воздействиям, изучение роли рецепторов в гормональной регуляции. М.Г. Колпаков был членом редколлегий международных журналов «Journal of Steroid Biochemistry», «Chronobiology», «Физиологического журнала СССР им. И.М. Сеченова», членом правления Всесоюзного общества эндокринологов.

Блестящий остроумный собеседник, человек, который своим смехом мог разрядить самую напряженную обстановку, неутомимый и неформальный руководитель и наставник, чуткий товарищ и настоящий друг – таким его запомнили все, кому повезло быть рядом с ним.

Оракомитет конференции

Экспертный комитет конференции

СЕВИЛЬ ИБРАГИМОВНА РАДЖАБЛИ



9 августа 2002 года исполнилось 70 лет со дня рождения основателя лаборатории цитогенетики животных ИЦиГ СО РАН Севиль Ибрагимовны Раджабли. Дочь известных советских генетиков-селекционеров, Ибрагима Джабаровича и Евгении Павловны Раджабли, Севиль Ибрагимовна в 1956 году окончила Ленинградский государственный педагогический институт им. Герцена, с 1957 года по 1962 год работала в Институте генетики и селекции АН Азербайджанской ССР, с 1962 года – в Институте цитологии и генетики СО АН. В 1965 г. защитила диссертацию на степень кандидата наук на тему: «Цитогенетическое изучение рода *Morus* L. и пути использования полиплоидии в селекции шелковицы» (научный руководитель профессор М.С. Навашин).

В ИЦиГ С.И. Раджабли провела первые отечественные работы по цитогенетике человека и животных с использованием методов дифференциальной окраски хромосом, первые работы по картированию геномов (норка, лисица). Автор классических работ по сравнительной цитогенетике грызунов, насекомоядных и хищных. Особый интерес проявляла к изучению особенностей эволюции гетерохроматической компоненты геномов. Школа профессиональной цитогенетики Севиль Ибрагимовны, которую прошли многие отечественные и зарубежные специалисты, стала гарантом успешного развития этих направлений как в исследовательских работах, так и в медико-биологических службах России.

Личные качества этого выдающегося ученого, бывшего настоящим другом и покровителем для своих учеников и многочисленных друзей, заставляют больно сжиматься сердца при мысли о ее безвременной утрате.

А.С. Графодатский, д.б.н., Н.Б. Рубцов, д.б.н.,
Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

Бурятский государственный университет, Бурятское отделение Мензбирского орнитологического общества и Общественное экологическое движение «Птицы Сибири» проводят в Улан-Удэ с 16 по 19 мая 2003 г. II Международную орнитологическую конференцию «Современные проблемы орнитологии Сибири и Центральной Азии».

В программе конференции предполагается обсудить следующие вопросы:

1. История и перспективы орнитологических исследований.
2. Фауна, население птиц, орнитогеография, редкие и малоизученные виды.
3. Эволюция, систематика птиц и палеорнитология.
4. Экология птиц
5. Поведение и акустическая сигнализация птиц.
6. Онтогенез птиц.
7. Практическое использование птиц.
8. Паразиты птиц и медицинская орнитология.
9. Охрана и управление поведением птиц.
10. Гуманитарно-социальные аспекты орнитологии.
11. Международное сотрудничество в области изучения птиц.
12. Орнитологический туризм.

Желающие принять участие в работе конференции могут получить дополнительную информацию по адресу:

670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Бурятский госуниверситет, кафедра зоологии, Елаеву Эрдэни Николаевичу.

Факс: (3012) 21-05-88. E-mail: tsydyt@bsu.burnet.ru; elaev@burnet.ru

Информационное письмо №1

Московское общество генетиков
и селекционеров им. Н.И.Вавилова
Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова
Московская сельскохозяйственная
академия им. К.А.Тимирязева
Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие во второй научной конференции Московского общества генетиков и селекционеров «Актуальные проблемы генетики», посвященной 115-летию со дня рождения Николая Ивановича Вавилова (февраль 2003 г.).

В феврале 2001 г. Московское общество генетиков и селекционеров, Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова, Московская сельскохозяйственная академия им. К.А.Тимирязева, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова провели первую научную конференцию, посвященную памяти Грегора Менделя, в которой приняли участие более 150 ученых из разных институтов г. Москвы, Московской области и регионов России.

Научные руководители второй научной конференции 2003 г.: академик Ю.П.Алтухов, академик С.В.Шестаков, академик А.А.Жученко.

Рабочий оргкомитет конференции:
Председатель – Евгений Семенович Платонов

Секретари – Александр Александрович Соловьев, Марина Игоревна Соколова.

Члены оргкомитета: В.А.Пухальский, М.В.Глазков, И.В.Голденкова, Т.А.Кокшарова, Н.А.Терещенко, члены Совета МОГиС.

Научная программа конференции включает:
– Пленарные заседания с докладами по актуальным проблемам генетики и селекции (приглашенные докладчики);

– Стендовые сообщения по секциям:

1. Генетика, селекция и семеноводство растений.
2. Генетика и селекция животных.
3. Генетика человека.
4. Генетика и селекция микроорганизмов.
5. Биотехнология и генная инженерия.
6. Гены и геномика.
7. Генетика развития.
8. Цитогенетика.

– Конкурс работ молодых ученых (до 35 лет);

– Вечерние лекции и дискуссии (круглые столы) (ведущие круглых столов сформируют программу для устных сообщений по тезисам, представленным для стендовых секций).

Контакты: Тел.: +7-095-135-3056 (МОГиС, М.И.Соколова), +7-095-135-6213 (дирекция ИОГен), +7-095-976-0894 (ТСХА, А.А.Соловьев) Факс: +7-095-976-0894 (ТСХА, А.А.Соловьев), e-mail: msgs@vigg.ru; genetics@timacad.ru

Дополнительная информация на серверах: <http://genetics.timacad.ru>, <http://www.vigg.ru>

◇◇◇

Материалы в «Информационный вестник ВОГиС» направлять по адресу:

630090, Новосибирск-90, просп. ак. Лаврентьева, 10,

Институт цитологии и генетики, ВОГиС, Сибирское отделение

Тел: (383-2) 33-34-62

Факс: (383-2) 33-12-76

e-mails: vogis@cgi.nsk.su, kovalvs@bionet.nsk.ru

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Гл. редактор

В.К.Шумный, академик
(Новосибирск)
Тел.: (3832) 333526
Факс: (3832) 331278
E-mail: shumny@bionet.nsk.ru

Зам. главного р

И.К.Захаров
(Новосибирск)
Тел.: (3832) 332906
Факс: (3832) 331278
E-mail: zakharov@bionet

Редколлегия:

С.Г.Инге-Вечтомов,
член-корр. РАН (С.-Петербург)
Тел.: (812) 2133016
Факс: (812) 2133025
E-mail: inge@bic.bio.pu.ru

Ю.П.Алтухов,
академик РАН
(Москва)
Тел.: (095) 1356213
E-mail: yuall@vigg.ru

В.Н.Стегний,

(Томск)
Тел.: (3822) 234261
Факс: (3822) 415616

Л.А.Джапаридзе,

(С.-Петербург)
Тел.: (812) 2182411
Факс: (812) 2133025
E-mail: flora@escol.spb.ru

Сопровождаю!