

Задачи отечественного секвенаторостроения

Разработка секвенатора – это не более чем один из способов удешевления секвенирования. Способ важный, но далеко не решающий. Не меньшее значение имеет снижение стоимости расходных реагентов и удешевление пробоподготовки. И все подобные задачи могут (и должны) решаться в рамках независимых, но взаимосвязанных проектов. Подходящим названием для такого комплексного «нацпроекта» может стать рекламный слоган полупроводникового секвенирования – **”Sequencing for all”**.

Для разработки секвенатора необходимо сформулировать цель и задачи проекта, а также собрать команду исполнителей, обладающих достаточно высокой квалификацией и способных в ограниченные сроки справиться со всеми задачами. Из-за разнородности задач надеяться на создание единой команды не приходится, поэтому желательно ориентироваться на решение отдельных задач, с которыми могут справиться небольшие группы специалистов узкого профиля или даже фрилансеры-одиночки. Такие задачи могут решаться отдельно, но с обязательным учётом необходимости стыковки разрабатываемых элементов конструкции на завершающей стадии - при сборке секвенатора.

Если ориентироваться на сборку секвенатора из отдельных подсистем, то одним из вариантов краткого названия проекта (и его логотипом) может стать пазл:

«Пазл»
("Puzzle")



Альтернативный вариант названия определяет главную задачу проекта – создание клона полупроводникового секвенатора PGM, разработанного компанией Ion Torrent:

«Клон Торрент»
”clone Torrent”



Сочетание этих вариантов можно использовать на фирменных бланках разрабатываемых документов и в рекламных буклетах:



Sequencing for all



Ориентация проекта на полупроводниковое секвенирование не случайна. Это единственная достаточно открытая технология NGS, которую можно воспроизвести без многомиллионных затрат, причём силами исключительно российских специалистов и в обозримые сроки. Но только если использовать готовые pH-сенсорные чипы, на разработку которых компания Ion Torrent потратила несколько лет и несколько десятков миллионов долларов, собрав для этого интернациональную команду лучших специалистов.

Разработка электронного блока секвенатора, считывающего информацию с готовых чипов, является не слишком сложной задачей, но только при наличии “datasheet” – подробного описания назначения всех контактов и параметров входных и выходных сигналов. Эта информация тщательно скрывается компанией Ion Torrent, потому рассчитывать на её получение из открытых источников не приходится. Приходится надеяться на таланты отечественных специалистов, но эти таланты нужно ещё найти и заинтересовать.

При отсутствии оплаты заинтересовать специалистов достаточно высокого класса можно, например, разработкой системы регенерации и проверки качества чипов, которая будет востребована примерно двумя тысячами пользователей полупроводниковых секвенаторов PGM. Требования к динамическому диапазону и быстродействию такой системы, обеспечивающей просмотр pH-сенсорной «картинки» на экране монитора, не слишком высоки, поэтому разработать её можно без особых затрат. Но сначала придётся разобраться с «распиновкой». А разобравшись с ней можно будет браться за разработку не только простейшей просмотровой системы (8-бит АЦП; USB 2.0; 5...10 fps), но и за более сложную электронную подсистему секвенатора (14...16-бит АЦП; USB 3.0; 30...60 fps).

Первыми интерес к считыванию информации с pH-сенсорных чипов проявили специалисты ООО «Растр-Технолоджи», занимающиеся разработкой цифровых фото- и видеокамер для Института космических исследований РАН. К сожалению, из-за обилия космических проектов и прочих обстоятельств работа продвигалась очень медленно и сейчас практически угасла. Теперь разобраться с чипами пытается интернациональная группа любителей электроники, организованная Александром Соколовым. Если им удастся освоить просмотр чипов, то эти любители смогут взяться и за разработку электронной подсистемы секвенатора. Стимулами для них являются важность задачи, нетривиальность проблемы и коммерческие перспективы её внедрения. Ускорить их работу могло бы небольшое финансирование и/или появление конкурирующей группы разработчиков, состоящей из студентов/аспирантов МФТИ/МГУ. Ещё было бы неплохо найти опытных специалистов, способных помочь молодым дарованиям дельными советами.

Разработка простейшей электронной системы (камеры) для контроля качества сенсорных CMOS-чипов способна обеспечить их многократное использование и, соответственно, значительно удешевить секвенирование. Следующим шагом к этой цели может стать многократное использование реагентов, прокачиваемых сейчас через проточную ячейку

секвенатора и сливаемых в ёмкость для отходов. Более экономичная возвратная система подачи реагентов была предложена В.Т.Лариным из ИБП РАН. Он же разработал и изготовил опытные образцы многоканального селекторного клапана (многоходового крана), необходимого для работы такой системы. Сейчас они используются в разработанной ИБП РАН хроматографической системе, работающей с большими объёмами растворов.

Разработка возвратной системы подачи реагентов для секвенатора потребует значительной миниатюризации селекторных клапанов и их встраивания в микрофлюидную систему, сопоставимую по размерам с проточной ячейкой чипа (25x25 мм). Задача сложная, без финансирования практически невыполнимая, но заниматься её теоретической проработкой можно в рамках студенческого курсового или дипломного проекта. Тем более что увеличенный прототип такого устройства можно напечатать на любом 3D-принтере. А уменьшить его до требуемых размеров можно при помощи менее распространённой 3D-фотолитографии.

Разработка двух прототипных устройств – камеры для просмотра pH-сенсорных чипов и микрофлюидной системы для возвратной подачи реагентов – может стать хорошим заделом для проекта, способного получить как бюджетное, так и внебюджетное финансирование. Для первого потребуется пакет документов, включающий тематическую карточку, пояснительную записку, ТЗ (техническое задание), КП (календарный план), ТЭО (технико-экономическое обоснование) и структуру цены (для бюджетников – смету расходов). С внебюджетным финансированием всё проще. Для начала достаточно составить бизнес-план, содержащий ФЭО (финансово-экономическое обоснование), и подготовить презентацию. А поскольку хорошая презентация может быть полезна и для бюджетного варианта, то начинать оформление проекта нужно именно с неё. Т.е. с популярного и красочного описания преимуществ полупроводникового секвенирования и предложений по усовершенствованию этой технологии NGS силами отечественных разработчиков.

Ещё нужно найти этих самых разработчиков. В первую очередь тех, кто возьмётся за разработку камеры для чипов и микрофлюидики.