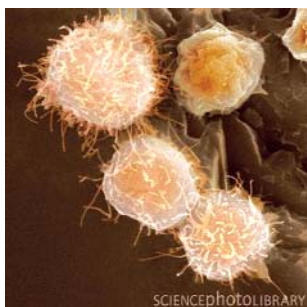


Перше успішне пересадження еритроцитів, що їх отримано із власних гемопоетичних стовбурових клітин донора

Як повідомляється в статті, опублікованій в журналі *Blood* Американського гематологічного товариства (American Society of Hematology, ASH), учені вперше успішно пересадили людині вирощені в культурі червоні клітини крові еритроцити (*cultured red blood cells, cRBCs*), отримані з гемопоетичних стовбурових клітин (*hematopoietic stem cells, HSCs*). На тлі числа донорів, що дедалі скорочується, і зростання потреби в крові результати цього дослідження дають підстави сподіватися, що настане час, коли за необхідності переливання пацієнти зможуть стати донорами гемопоетичних клітин для самих себе.

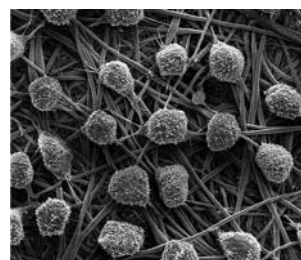


Гемопоетичні стовбурові клітини, які згодом мають стати клітинами крові.

Ці клітини крові мають короткий термін життя і тому постійно виробляються кістковим мозком (фото: Science Photo Library, G442/0443)

Використовуючи гемопоетичні стовбурові клітини донора (що дають початок усім типам клітин крові), дослідницькій групі з паризького Університету П'єра і Марії Кюрі (University Pierre et Marie Curie) та інших наукових центрів вдалось отримати мільярди cRBCs у чашках Петрі за допомогою специфічних факторів росту, що регулюють проліферацію і дозрівання гемопоетичних стовбурових клітин в еритроцити. Аби переконатись у тому, що cRBCs здатні досягти повного дозрівання вже перебуваючи в організмі, вчені ввели ці клітини мишам чотирьох ліній і довели, що вони здатні пройти процес дозрівання до кінця. А щоб оцінити їхню здатність до виживання в організмі людини, учені повторили процес створення cRBCs і ввели їх донорам-волонтерам. Через

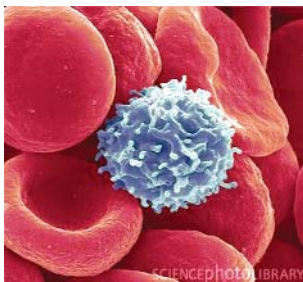
п'ять днів виживаність cRBCs у крові донора становила 94–100%, через 26 днів — 41–63% порівняно із середнім періодом напівжиття нормальних природних червоних клітин крові. Одержані результати свідчать, що тривалість життя і ступінь виживання вирощених у культурі клітин аналогічні до таких показників звичайних еритроцитів, — це ще одне підтвердження можливості їх використання як джерела для переливання крові.



Гемопоетичні стовбурові клітини (фото: stemcells-research.net)

«Хоча попереднє дослідження показало, що з гемопоетичних стовбурових клітин можна отримати зрілі еритроцити, — це перша робота, яка підтверджує, що такі еритроцити здатні виживати в організмі людини. Це — справжній прорив у трансплантології, — прокоментував одержані результати професор гематології Університету П'єра і Марії Кюрі Люк Дюе (Luc Douay), основний автор статті. — Існує гостра потреба в альтернативних джерелах, придатних для переливання препаратів крові, особливо, якщо взяти до уваги ризик інфікування новими вірусами, що неминуче супроводжує традиційні методи переливання. Вирощування еритроцитів у культурі — добра перспектива, тим більше, що інші спроби створення альтернативних джерел досі не виправдали надій, що на них покладали».

Отримані французькими вченими результати є вкрай актуальними, якщо взяти до уваги, що Американський Червоний Хрест нещодавно оголосив про існування критичного браку крові в загальнонаціональному масштабі, а згідно з доповіддю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), більш ніж у 70 країнах світу кількість донорів не перевищує 1% від чисельності населення. Більшість із цих країн належать до таких, що розвиваються, і потреба в крові в них особливо велика.



Червоні клітини крові — еритроцити (червоне забарвлення) і білі клітини крові — лімфоцити (синій колір).

Еритроцити переносять кисень і вуглекислий газ. Двоввігнута форма еритроцитів забезпечує максимальну площу поверхні для обміну газів (фото: Science Photo Library, C008/8737)

Професор Дуе із задоволенням констатує, що результати їхнього дослідження доводять спроможність концепції пересадження cRBCs і свідчать про те, що потрібний резерв крові вже перебуває в межах досяжності. Хоча широкомасштабне виробництво цих клітин потребує ще багатьох технологічних досягнень клітинної інженерії, учені вважають, що cRBCs можуть стати реальною альтернативою класичним продуктам переливання, яка не тільки забезпечить достатній запас крові, але й знизить ризик розвитку ускладнень та інфекцій, що становлять загрозу для життя пацієнтів і супроводжують традиційні методи трансфузії.

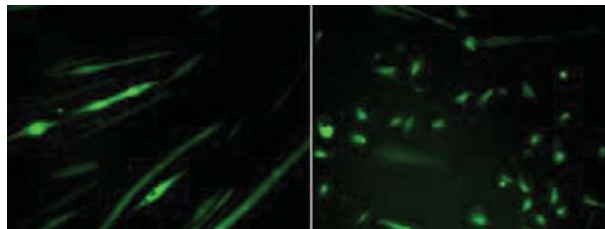
Джерело: <http://www.lifesciencetoday.ru/index.php/vesti-iz-laboratoriy/503-the-first-successful-transfusion-of-red-blood-cells-derived-from-donor-own-hematopoietic-stem-cells>

Біоінженери перепрограмували м'язи з метою боротьби зі звороднілістю

Учені з Каліфорнійського університету в Берклі (University of California Berkeley) «перевели назад годинник» зрілої м'язової тканини, домігшись її повернення на більш ранній етап диференціації. В експериментах на мишах вони показали, що отримані в результаті дедиференціювання м'язові стовбурові клітини-попередники можуть бути використані для відновлення ушкодженої тканини.

На думку доцента кафедри біоінженерії Ірини Конбой (Irina Conboy), це досягнення, що його описано в статті в журналі *Chemistry & Biology*, відкриває шляхи до розроблення нових методів боротьби з дегенерацією м'язів, пов'язаною з м'язовою дистрофією або старінням.

Скелетно-м'язова тканина складається з пучків подовжених м'язових волокон, або міофібрил, які є м'язовими клітинами, що злилися одна з одною (міобласти). Злиття окремих міобластів у м'язове волокно вважається кінцевим етапом диференціації клітин скелетної мускулатури.



Біоінженери з Каліфорнійського університету промаркували зрілі м'язові волокна так, щоб вони світилися зеленим кольором.

Це маркування дало змогу дослідникам довести, що нові м'язи клітин-попередників (справа) отримано від зрілих м'язових тканин. Дослідники використовували молекулярні сигнали, що дозволили їм успішно повернути час для зрілих м'язів назад (фото: Preeti Paliwal, UC Berkeley)

Конбой зазначає, що формування м'язів досі вважали «поїздкою в один кінець» — від стовбурових клітин до міобластів і м'язових волокон, але дослідникам вдалося повернути назад розвиток багатоядерних міофібрил і розділити їх на окремі міобласти.

Не всі стовбурові клітини створені однаковими

Практичне застосування методів лікування, заснованих на плюрипотентних клітинах, здатних стати диференційованими клітинами будь-якого типу, пов'язане з безліччю проблем. Плюрипотентні клітини можна отримувати або з ембріональної тканини, що супроводжується безперервними суперечками етичного характеру, або з дорослих диференційованих клітин, повернених методом дедиференціювання в стан, аналогічний станові ембріональних стовбурових клітин. За допомогою останнього методу одержують індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, і ця технологія ґрунтується на доставленні в клітину специфічних генів.

Плюрипотентні стовбурові клітини можуть ділитися практично нескінченно, і без цілеспрямованого диференціювання в певний тип швидко утворюють пухлини тератоми з дезорганізованих незрілих тканин, що є серйозною проблемою для використання трансплантації IPS-клітин як методу лікування.

Найбільша проблема, що є актуальною як для ембріональних, так і для індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, полягає в тому, що навіть одна така недиференційована клітина, потрапивши в організм і почавши розмножуватися, призводить до появи пухлини. М'язові ж клітини-попередники, отримані дедиференціюванням, у разі пересадження в живий м'яз пухлин не утворюють.

На відміну від плюрипотентних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в будь-який тип дорослих клітин, доля тканиноспецифічних стовбурових клітин дорослого організму чітко визначена. М'язовим клітинам-попередникам (прогеніторам) призначено стати м'язовою тканиною, клітини-попередники гепатоцитів можуть стати тільки тканиною печінки і т. д.

Окрім того, клітини, що мають властивості ембріональних, важко диференціювати у функціональні дорослі тканини, наприклад кров, мозок або м'язи. Тому, замість того аби повертати клітини в плюрипотентний стан, американські вчені сфокусували свою увагу на стадії прогеніторів, на якій клітини неодмінно мають стати скелетними м'язами і можуть рости й ділитися в культурі. Клітини-попередники ефективно диференціюються у м'язові волокна як *in vitro*, так і з уведенням в ушкоджений м'яз.

Використання молекулярних сигналів для переведення стрілок біологічного годинника назад

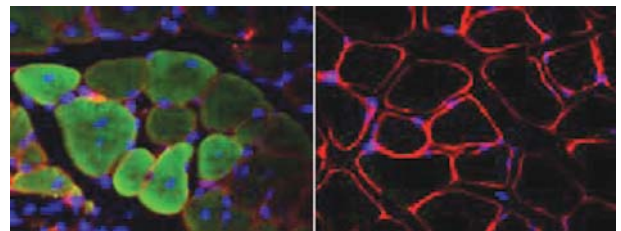
Відомо, що у пацієнтів з м'язовою дистрофією Дюшена — генетичним захворюванням, що виявляється в дегенерації мускулатури через дефект у структурних протеїнах і подальшому виснаженні м'язових стовбурових клітин — процес відновлення тканини істотно порушений.

Щоб змусити багатоядерні м'язові волокна змінити свій онтогенез на зворотний і розділитися на окремі міобласти, учені впливали на диференційовану м'язову тканину інгібіторами тирозинфосфатази, подаючи зрілим клітинам сигнал розпочати поділ.

Дія на м'язові волокна інгібіторами тирозинфосфатази є сигналом до початку поділу, але він може викликати в них відчутні зміни. Ці клітини вже злилися в одну велику структуру із загальними цитоплазмою і цитоскелетом. Якщо просто дати їм завдання ділитися, то багато з них почне відмирати, що призведе до плутанини.

Аби вирішити цю проблему, вчені використовували інгібітори апоптозу, або запрог-

рамованої клітинної смерті. Як зазначила Конбой, використання молекулярних інгібіторів дедиференціювання зрілої тканини є перспективним напрямом вивчення стовбурових клітин. Ці крихітні хімічні речовини, потрапляючи в клітину, змінюють її поведінку без втручання в геном. Інгібітори використовують тільки протягом 48 годин. Однак цього часу достатньо для розділення м'язових волокон на окремі міобласти, а згодом інгібітори вимиваються. Клітини продовжують жити і вмирати як звичайні, тому тут немає ризику їх неконтрольного поділу, який призводить до розвитку пухлини.



Отримані дедиференціюванням м'язові клітини, що флуоресціюють зеленим, було введено в м'язи мишей і відбулося їх злиття з подальшим утворенням нових м'язових волокон.

Справа, для порівняння, нормальна м'язова тканина, утворена не експериментальними м'язовими клітинами (фото: Preeti Paliwal, UC Berkeley)

Перепрограмовані клітини виявляються своїм свіченням

Аби довести, що отримані ними міобласти були дедиференційовані зі зрілої м'язової тканини, а не утворилися з клітин-сателітів у стані спокою, які супроводжують м'язові волокна, вчені провели генетичне маркування злитих м'язових волокон зеленим флуоресцентним протеїном. Тепер вони могли ретеконструюватися в тому, що міобласти, які світяться зеленим, могли виникнути тільки з дедиференційованих м'язових волокон.

Щоб перевірити життєздатність регенованих міобластів, дослідники спочатку виростили їх у лабораторних умовах, аби показати, що вони можуть рости, розмножуватися і об'єднуватися у нові м'язові волокна. Потім вони вводили дедиференційовані міобласти живим мишам з ушкодженими м'язами. Через два-три тижні можна було побачити, що нові м'язові волокна світяться зеленим, а це доводило, що клітини-попередники, отримані зі зрілої м'язової тканини, сприяли відновленню м'язів в організмі тварин.

За словами вчених, наступними етапами їхньої роботи будуть перевірка цього проце-

су на м'язовій тканині людини і пошук інших хімічних сполук, здатних допомогти дедиференціювати зрілу тканину. Конбой зауважила, що цей підхід придатний не для всіх дегенеративних захворювань. Він матиме ефект тільки при захворюваннях, що стосуються диференційованої тканини, такої як нейрони або клітини печінки. Але у пацієнтів, хворих на діабет 1-го типу, немає острівцевих бета-клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін, тому відсутня й диференційована функціональна тканина, з якої можна було б розпочати експерименти. Такий підхід — це не заміна методу плюрипотентних клітин, а додатковий інструмент в арсеналі клітинної терапії.

Джерело: <http://newscenter.berkeley.edu/2011/09/22/reprogrammed-muscles-repair-damage/>

Результати багаторічних досліджень, присвячених взаємозв'язкам хронічного стресу і uszkodження хромосом

У новому дослідженні, проведеному фахівцями з Медичного центру Університету Дюка (Duke University Medical Center), було виявлено механізм, який пояснює відповідь організму на стрес, що виявляється в uszkodженні ДНК.

Керівник дослідження, професор біохімії і медицини Роберт Дж. Лефковітц (Robert J. Lefkowitz) з медичного інституту Говарда Х'юза (ННМІ), пояснив, що в опублікованій роботі вперше описано специфічний механізм, в результаті дії якого виявлено ознаку хронічного стресу — підвищений рівень адреналіну, а це врешті-решт призводить до uszkodження ДНК.

Результати досліджень було висвітлено в он-лайнному випуску журналу *Nature*.

У ході експериментів учені вводили в організм мишей адреналінподібну сполуку, що впливає на так звані бета-адренергічні рецептори, які Лефковіц вивчав упродовж багатьох років. Таке моделювання хронічного стресу дало змогу віднайти певні біологічні шляхи, які призводили до накопичення uszkodжень в ДНК.

Вочевидь це може дати правдоподібне пояснення того, яким чином хронічний стрес може спричинити розвиток низки захворювань людини з різними клінічними проявами — від суто косметичних, таких як посивіння волосся, і закінчуючи небезпечними для життя захворюваннями, такими як злоякісні пухлини.

Р53 — це протеїн-супресор пухлинного росту, і його вважають «wartовим геному», який запобігає порушенням структури генів. Протеїн р53 належить до групи протеїнів-супресорів росту пухлин.

Одержані результати показали, що хронічний стрес зумовлює тривале зниження концентрації протеїну р53. Макото Хара (Makoto Hara) з лабораторії Лефковітца висловив припущення, що це явище є причиною хромосомних порушень, які було виявлено в мишей, сприйнятливих до дії хронічного стресу.

Раніше Лефковіц довів існування особливих рецепторів і охарактеризував G-протеїн, зв'язаний з рецепторами (GPCR), такими як бета-адренергічні рецептори. Ці рецептори розташовані на поверхні мембран, які оточують клітини, і є мішенями більш ніж половини лікарських препаратів, які сьогодні доступні на фармацевтичному ринку, включаючи бета-блокатори для пацієнтів із захворюваннями серця, антигістамінні препарати і препарати для лікування виразкових uszkodжень.

Зараз тривають дослідження в іншому напрямі, пов'язаному з GPCR, так званому сигнальному шляху, описаному в лабораторії Лефковітца. Спочатку було висунуто гіпотезу, що протеїни бета-арестину вимикають або десенсибілізують шляхи, пов'язані з G-протеїном, але в міру накопичення даних учені отримують дедалі більше доказів того, що ці протеїни також є причиною виникнення власної біохімічної активності. Наразі вже виявлено молекулярний механізм, за допомогою якого адреналінподібні сполуки діють через G-протеїн і бета-арестини новий сигнальний шлях, спричинюючи uszkodження ДНК.

У статті, опублікованій в журналі *Nature*, містяться докази того, що ін'єкції адреналінподібної сполуки, яку вводили в організм мишей протягом чотирьох тижнів, призводили до руйнування протеїну р53, при цьому його концентрація поступово знижувалася.

Результати дослідження також показали, що uszkodження ДНК не спостерігались у мишей з дефіцитом бета-арестину 1. Втрата бета-арестину 1 стабілізувала р53 на клітинному рівні у виличковій залозі — органі, який активно реагує на гострий або хронічний стрес, і в сім'яниках, де стрес, що його зазнавав батько, може вплинути на генотип потомства.

Фахівці з лабораторії Лефковітца планують розмістити лабораторних мишей в умовах постійного стресу, внаслідок чого організм

тварин почне виробляти власний адреналін і провокуватиме розвиток реакції на стрес, що дасть змогу встановити, чи викликає фізична реакція на стрес таку саму дію, як і накопичення ушкоджень в ДНК.

Оригінальна стаття:

Makoto R. Hara, Jeffrey J. Kovacs, Erin J. Whalen, Sudarshan Rajagopal, Ryan T. Strachan, Wayne Grant, Aaron J. Towers, Barbara Williams, Christopher M. Lam, Kunhong Xiao, Sudha K. Shenoy, Simon G. Gregory, Seungkil Ahn, Derek R. Duckett, Robert J. Lefkowitz. A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature*, 2011; DOI: 10.1038/nature10368

Джерело:

<http://medicalxpress.com/news/2011-08-stress-dna.html>

Учені виявили генетичний фактор, що призводить до порушення серцебиття

Група вчених з інститутів Гледстона (Gladstone Institutes) з'ясувала, яким чином генетичні фактори можуть призводити до порушень серцевого ритму. Це відкриття стало обнадійливим для мільйонів людей з потенційно смертельними серцевими захворюваннями.

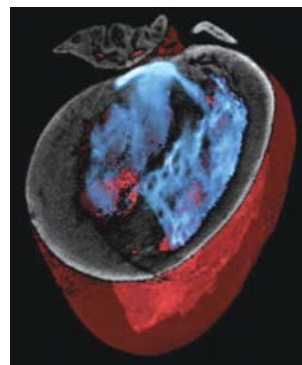
У статті, опублікованій в он-лайнній версії журналу *Proceedings of the National Academy of Sciences*, учені повідомили про виявлення молекулярного регулятора, в якому використовуються електричні імпульси для синхронізації серцебиття за кожного удару серця.

Порушення синхронізації серцебиття, яке має назву серцевої аритмії, є причиною смерті 5,7 млн. американців, хворих на серцеву недостатність, — стан, за якого серце не може перекачувати достатній об'єм крові для підтримання життєздатності організму. Тільки в Сполучених Штатах Америки щонайменше 300 000 людей помирають щороку від зупинки серця.

Керівник проекту, доктор медицини Діпак Шривастава (Deepak Srivastava), вважає, що їхня робота є важливим кроком уперед для кращого розуміння серцевої аритмії, яка в поєднанні із серцевою недостатністю може призвести до летального наслідку. Це — перше опубліковане дослідження генетичного регулятора, що координує генерацію електричних імпульсів, які примушують серце працювати належним чином. У багатьох тварин, а також у людини електричні імпульси мають швидко розповсюди-

тися строго певним чином мережею серцевих клітин для того, щоб серце могло ефективно перекачувати кров до решти частин тіла. Генетичний регулятор, так званий *Irx3*, координує ці імпульси. Коли дослідницька група штучно блокувала роботу гена *Irx3* у мишей, у тварин розвинулась аритмія. Електричні імпульси, які зазвичай швидко проходять через серце, поволі дифундували і ледве досягали свого пункту призначення. У мишей розвивалась аритмія, оскільки камери серця втрачали здатність працювати злагоджено.

Професор Бенуа Г. Бруно (Benoit G. Bruneau) з Університету Каліфорнії в Сан-Франциско (UCSF) провів дослідження у співпраці з ученими канадської лабораторії, зокрема з лікарні для хворих дітей у Торонто і Університету Торонто.



У серці миші та людини електричні імпульси розповсюджуються мережею спеціалізованих клітин (показано синім кольором).

У разі порушень цього процесу тканини організму отримують недостатню кількість крові (фото: Gladstone Institutes)

Д-р Бруно зазначив, що його результати можуть мати потенційне значення для профілактики і лікування захворювань серця людини, як тільки стане зрозумілою роль *Irx3* у роботі серця людини. Важливо отримати відповідь на питання, чи можуть люди з аритмією мати мутації в гені *Irx3*.

Тепер, коли стала відомою важливість *Irx3*, слід визначити, чи можна використовувати лікарську терапію для цільового спрямування електричних імпульсів, за допомогою якої регулюють функцію *Irx3*.

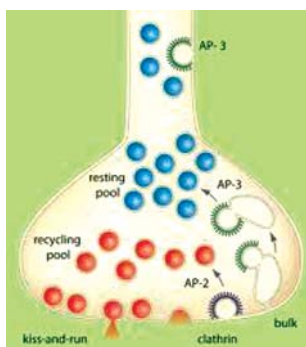
Оригінальна стаття: Shan-Shan Zhang, Kyoung-Han Kim, Anna Rosen и др. «Iroquois homeobox gene 3 establishes fast conduction in the cardiac His-Purkinje network». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; DOI: 10.1073/pnas.1106911108

Джерело: <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/08/110808152218.htm>

Фундаментальне відкриття, що стосується нейронів, може радикально змінити сучасні погляди на нейротрансмісію

Нове фундаментальне відкриття, що розкриває механізми, за якими нервові клітини в мозку зберігають і секретують крихітні бульбашки, наповнені хімічними речовинами, може радикально змінити погляд учених на нейротрансмісію — процес обміну електричними сигналами між клітинами мозку, який забезпечує всі функції організму, починаючи від здатності рухатися, до запам'ятовування і сприйняття світу.

Дані, отримані вченими Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (University of California, San Francisco — UCSF), показують, що в цьому відкритті об'єктами були ті самі структури, які було описано раніше, проте механізми їхньої взаємодії відрізняються від передбачуваних. Глибше розуміння цих механізмів може допомогти вченим знайти нові шляхи лікування неврологічних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона, які можуть виникнути через порушення метаболічних процесів у мозку.



Дані Хуа і співавт. узгоджуються з моделлю утилізації синаптичних бульбашок, запропонованою лабораторією Едвардса кілька років тому. Відповідно до цієї моделі різні синаптичні бульбашки виникають у процесі ендочитозу різних типів. Рециклюючі везикули з'являються в ході клатринопосередкованого ендочитозу за участю так званого адапторного протеїну AP-3 (схема: S. Voglmaier, R. Edwards/UCSF).

В описаному процесі основну участь беруть везикули — крихітні бульбашки, заповнені нейромедіаторами, хімічними сполуками, за допомогою яких відбувається передача сигналів між нервовими клітинами.

Про існування цих бульбашок і про ту важливу роль, яку вони відіграють у функції мозку, відомо вже протягом декількох десятиліть. Але досі залишається нез'ясованим питання, пов'язане з існуванням двох різних пулів везикул, адже абсолютно не-

зрозуміло, чим зумовлена ця відмінність. Усі крихітні бульбашки в нервових клітинах виглядають однаково. Навіть досвідчений дослідник, що використовує потужний мікроскоп, не в змозі виявити жодної різниці між ними.

У статті, опублікованій в журналі *Neuron*, професор Роберт Едвардс і його колеги навели перші докази того, що хоча ці два пули везикул виглядають однаково, у поведінці їх є відмінності, які визначаються особливостями протеїнів на їхніх поверхнях.

Як мозок передає інформацію

Нервові клітини, з яких складається біла речовина мозку, і нерви, які проходять по всьому тілу, переважно є спеціалізованими клітинами з дуже довгими відростками — іноді до метра і більше в довжину.

Цими спагетіподібними нервовими волокнами переміщуються електричні імпульси, унаслідок чого нервові клітини починають секретувати крихітні мішечки везикул, спрямовуючи хімічні речовини, що містяться в них, у синапс — зону між закінченням нервових клітин і наступним нейроном. Потім ці хімічні сполуки просочуються до прилеглих нейронів, ініціюючи, у свою чергу, їх активізацію.

Програма нейротрансмісії здійснюється трильйони разів нейронами в мозку людини. Деякі нейрони настільки активні, що передають до 100 нервових імпульсів в 1 с, а для цього потрібні механізми для підтримки таких високих швидкостей.

У цьому процесі везикули відіграють вирішальну роль, оскільки вони активізують нейрони. Останні використовують везикули для упакування хімічних сполук і негайного їх транспортування, і таким чином можуть проводити секвенування, як тільки надходить електричний імпульс. Оскільки місця секвенування розташовані далеко від клітинного центру, то везикули мають рециркулювати локально для підтримки високих темпів цього процесу.

Упродовж багатьох років учені проводили спостереження за везикулами і виявили, що, хоча всі везикули були ідентичними, насправді вони існують у двох різних пулах. Менший пул на самому кінці нейрона містить везикули, які секвенують нейромедіатори під час надходження електричного імпульсу. Після секвенування везикули швидко рециркулюють, стаючи придатними для подальшого використання, і тому вчені назвали його пулом «рециклінгу» везикул.

Другий пул везикул може бути значно більший і містить до 80% усіх бульбашок

у синапсі. Показано, що ці везикули не реагують на електричні імпульси. Натомість вони перебувають у стані спокою, коли надходить сигнал, і тому вчені назвали їх пулом «відпочинку».

Едвардс зазначив, що досі незрозуміло, на які стимули вони реагують і взагалі в чому полягає їхня функція. Оскільки везикули у двох пулах виглядають під мікроскопом ідентичними, вчені не знали, чи є насправді хоч якась відмінність між ними. Раніше висловлювали припущення, що ця відмінність стосувалася лише розташування в клітині — везикули рециркулюючого пулу реагують на електричні імпульси, що надходять до клітини, тільки тому, що знаходяться в відповідному місці для секвенування.

Деякі дослідники намагалися з'ясувати, від чого ж залежить різниця двох пулів везикул. На їхню думку, — від розташування їх у клітині, а не навпаки.

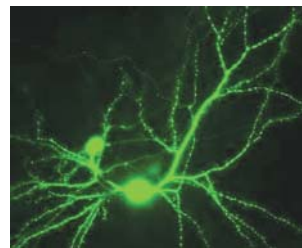
Едвардс і його колеги у своїй роботі показали, що везикули у двох різних пулах містять різні протеїни, і що ці відмінності визначають їхню поведінку. Використовуючи методику маркування протеїнів світними молекулами, виділеними з клітин медуз, вони змогли встановити, що в пулі у стані спокою міститься більша кількість протеїну, названого VAMP7, порівняно з рециркулюючим пулом, в якому є більше інших синаптичних протеїнів везикул. Це свідчить, що організм виробляє і підтримує різні пули везикул, які містять різні протеїни для різної мети: для секвенування чи виконання інших функцій. На думку Едвардса, це дослідження матиме далекосяжні наслідки для розуміння того, яким чином упаковано, транспортовано й секвеновано нейротрансмітери з нейронів.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/08/110823154038.htm>

Як глибше зрозуміти механізми хвороби Альцгеймера

Розвиток хвороби Альцгеймера пов'язаний з появою в організмі людини аномальних протеїнів, які склеюються в маленькі кульки, порушуючи когнітивні функції (процеси мислення, навчання і пам'яті). Ці липкі протеїни складаються переважно з бета-амілоїдних пептидів. Глибше розуміння процесу формування цих протеїнів, впливу їх на функції головного мозку, поза сумнівом, вкрай необхідне для підвищення ефек-



За хвороби Альцгеймера синапси (показано зеленим кольором) руйнуються внаслідок дії форми мутанта протеїну SNO-Cdk5 (фото: Tomohiro Nakamura, Sanford-Burnham Medical Research Institute)

тивності діагностики і лікування пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Із цією метою група дослідників на чолі з доктором Стюартом Ліптоном (Stuart Lipton) виявила, що бета-амілоїдіндуковане руйнування синапсів — сполук, які опосередковують зв'язки між нервовими клітинами, індукуюється хімічним модифікуванням ензиму, названого Cdk5. Учені з'ясували, що змінена форма Cdk5 (SNO-Cdk5) присутня в мозку людини із захворюванням Альцгеймера, але відсутня — у здорової людини. Результати дослідження, які опубліковано 15 серпня 2011 р. у Працях Національної академії наук США (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*), дають підстави вважати, що SNO-Cdk5 можна було б спрямувати на розвиток нової терапії хвороби Альцгеймера.

Cdk5 є ензимом, що, як відомо, бере участь у виживанні та міграції нейронів. Доктор Ліптон і його колеги виявили, що бета-амілоїдні пептиди, які є головною ознакою хвороби Альцгеймера, ініціюють модифікацію Cdk5, активуючи хімічний процес, названий S-нітрозилюванням. Під час цієї реакції оксид азоту (NO) приєднується до ензиму, створюючи SNO-Cdk5 і порушуючи його нормальну функцію. Після того, як оксид азоту приєднується до ензиму Cdk5, він швидко «перестрибує» на інший протеїн — Drp1, порушуючи його функцію і фрагментацію мітохондрій — енергетичних субстанцій нервових клітин. У разі ушкодження мітохондрій синапси, для функціонування яких зазвичай потрібна велика кількість енергії, будуть знищені. За такого розвитку процесу руйнуються зв'язки між нервовими клітинами, унаслідок чого порушуються пам'ять і когнітивні функції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Доктор Ліптон, який спеціалізується в галузі неврології, має власну клінічну практику і спостерігає за пацієнтами з хворобою Альцгеймера. Він також брав участь у розробленні мемантину

(Namenda®) — новітнього лікарського препарату, затвердженого до застосування Управлінням з контролю якості продуктів і ліків США (FDA) для лікування пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

Результати цього дослідження показали, що Cdk5 виконує раніше невідому функцію, передаючи NO від одного протеїну до другого. Дотепер було лише відомо, що Cdk5 впливає на функцію інших протеїнів шляхом приєднання до них фосфатних груп під час процесу фосфорилування. Додавання NO змінює функції Cdk5 і дозволяє йому проводити процес S-нітросилації інших протеїнів, у даному разі протеїну Drp1 на мітохондрії. Найважливішим є те, що перенесення NO з SNO-Cdk5 до Drp1 провокує втрату синапсів, частини нервових клітин, які передають електрохімічні сигнали іншим нервовим клітинам. Як відомо, втрата синапсів корелює зі ступенем когнітивних порушень за хвороби Альцгеймера.

На подальшому етапі група дослідників вивчала рівні SNO-Cdk5 у тканинах головного мозку здорових людей і пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Було встановлено, що в останніх концентрація SNO-Cdk5 була значно вища.

Доктор Ліптон наголосив, що результати експериментів з використанням тканин мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера мають очевидну клінічну вагу і можуть дати нову перспективу для лікування.

На сьогодні понад 5 млн. 300 тис. американців мають цю руйнівну патологію. За статистикою хвороба Альцгеймера — це сьома за значущістю причина смертності в Сполучених Штатах.

Оригінальна стаття: Qu, J., Nakamura, T., Cao, G., Holland, E., McKercher, S., & Lipton, S. (2011). S-Nitrosylation activates Cdk5 and contributes to synaptic spine loss induced by -amyloid peptide *Proceedings of the National Academy of Sciences* DOI: 10.1073/pnas.1105172108

Джерело:

<http://beaker.sanfordburnham.org/?p=5945>

Нове відкриття може сприяти усуненню потенційно летальних побічних ефектів під час лікування стовбуровими клітинами

Можливо, вчені стоять на порозі створення в лабораторних умовах практично будь-якого типу тканини з ембріональних стовбурових клітин людини. Вам потрібні нерви або підшлункова залоза, кістки чи шкіра?

За правильної комбінації факторів росту, майстерності й терпіння з культури тканин у чашці для культивування тканин в лабораторних умовах може народитися терапевтичне диво. Але всередині цих угруповань створених клітин криється велика потенційна проблема: будь-які ембріональні стовбурові клітини, що залишилися і ще не диференціювались у бажану тканину, в разі трансплантації в людський організм можуть перерости в небезпечну пухлину, яка називається тератомою.

На цей час дослідники із Медичної школи Стенфордського університету (Stanford University School of Medicine) розробили спосіб видалення плюрипотентних ембріональних стовбурових клітин людини з їхнього потомства ще до того, як ці диференційовані клітини використовуватимуться в організмі людини.

Ірвінг Вайсман (Irving Weissman), директор Стенфордського інституту біології стовбурових клітин і регенеративної медицини (Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine), пояснив, що ефективність регенеративної медицини залежить від можливості повного видалення з культур клітин плюрипотентних клітин, які можуть бути причиною розвитку пухлин. Для видалення цієї невеликої кількості недиференційованих клітин було використано комбінацію антитіл. Терапевтична доза для трансплантації містила десятки й сотні мільйонів диференційованих клітин.

Учені вважають, що зазначену технологію можна також використовувати для видалення залишків клітин, що ініціюють пухлину, з популяції клітин, отриманих з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (IPS). Ці клітини також можуть бути корисними для лікування, але, на відміну від ембріональних стовбурових клітин, IPS створені в лабораторних умовах з тканин дорослої людини.

Часто використовувані методи для диференціації ембріональних стовбурових клітин та IPS призводять до появи змішаних культур клітин. Оскільки навіть одна плюрипотентна клітина може спричинити утворення тератоми, слід розробити спосіб видалення цих клітин перед трансплантацією.

Тератоми — це поєднання таких типів сполучної тканини, як зуби, волосся і кістки. Їх склад пояснюється тим, що клітини, з яких вони виникають на ранніх стадіях розвитку, є плюрипотентними. Дійсно, здатність формувати тератоми в організмах тварин є визначальною ознакою справжніх плюрипотентних клітин.

Проте сама функція, яка підтверджує плюрипотентність клітин, також потенційно небезпечна для використання в терапевтичних цілях. Тому дослідники вирішили створити антитіла, які зможуть розпізнавати і фіксувати тільки плюрипотентні клітини та забезпечувати їх видалення із суміші клітин. Хоча такі антитіла вже існували, вони не були достатньо специфічними, аби повністю виключити клітини, що зумовлюють утворення пухлин.

Дослідники вивчили два набори антитіл: один — що є на ринку, і другий, який вони отримали самі для з'ясування того, який саме з них найбільшою мірою пов'язаний з плюрипотентними, але не диференційованими клітинами. Вони віднайшли одне новостворене антитіло, яке було вельми специфічним для раніше невідомого маркера на недиференційовані клітини, і назвали його стадією специфічного ембріонального антигена-5, або SSEA-5. Ці клітини, зв'язані справжнім антитілом, анти-SSEA-5, містили високий рівень плюрипотентних специфічних генів і на вигляд нагадували ембріональні стовбурові клітини. Анти-SSEA-5 також щільно зв'язані зі внутрішньою клітинною масою ранніх ембріонів людини, групою клітин, з яких отримано лінії ембріональних стовбурових клітин.

Під час трансплантації мишам ембріональних стовбурових клітин людини за допомогою анти-SSEA-5 дослідники виявили, що в семи із семи проведених експериментів, клітини формували тератоми, що швидко ростуть. Однак клітини, які не були пов'язані з анти-SSEA-5, формували тератоми в меншій кількості випадків — тільки в трьох з проведених 11 експериментів. Одночасне застосування SSEA-5 і ще двох інших комерційно доступних антитіл, що зв'язуються з плюрипотентними клітинами, сприяло повному очищенню плюрипотентних клітин від диференційованих, хоча в деяких випадках дослідники бачили невеликі, менш різноманітні новоутворення.

Після аналізу дослідники виявили, що анти-SSEA-5 зв'язуються з клітинною поверхнею структури вуглеводу, що належить до класу так званих гліканів. У процесі диференціювання плюрипотентних клітин цей глікан модифікується в інші структури, які не розпізнаються антитілами.

Вивчення гліканів стає галуззю біології стовбурових клітин, що активно розвивається. Багато гліканів досить поширені в ембріональних стовбурових клітинах, але не в диференційованих. Усе це потребує подальшо-

го вивчення для вироблення нового розуміння біології ембріональних стовбурових клітин.

Оригінальна стаття: Chad Tang, Andrew S Lee, Jens-Peter Volkmer, Debashis Sahoo, Divya Nag, Adriane R Mosley, Matthew A Inlay, Reza Ardehali, Shawn L Chavez, Renee Reijo Pera, Barry Behr, Joseph C Wu, Irving L Weissman, Micha Drukker. An antibody against SSEA-5 glycan on human pluripotent stem cells enables removal of teratoma-forming cells. *Nature Biotechnology*, 2011; DOI: 10.1038/nbt.1947

Джерело:

<http://www.breakthroughdigest.com/medical-news/stanford-discovery-may-eliminate-potentially-lethal-side-effect-of-stem-cell-therapy/>

Новий терапевтичний підхід стосовно вірусів, бактерій і раку

Учені з Берлінського вільного університету (Freie Universität Berlin) і Центру лікування нервових захворювань (NeuroCure Cluster of Excellence) під керівництвом професора біохімії Фолкера Хауке (Volker Haucke) спільно з колегами з Австралії та Інституту молекулярної фармакології (FMP) ім. Лейбніца в Берліні створили молекули невеликого розміру, які інгібують у клітинах інтерналізацію важливих сигнальних молекул, але тільки патогенних організмів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і бактерії.

Ці сполуки пригнічують функцію клітинного протеїну клатрину (*cellular scaffold protein clathrin*), що може слугувати основою для створення нових терапевтичних підходів до лікування онкологічних, вірусних або бактерійних інфекцій, а також неврологічних розладів. Результати дослідження було опубліковано в журналі *Cell*.

Поглинання клітиною важливих сигнальних молекул, таких як фактори росту, а також взаємодії усередині нервової системи залежать від внутрішньоклітинного протеїну клатрину. Клатрин бере участь в утворенні маленьких бульбашок — везикул, діаметр яких становить близько 100 нм. Везикули доставляють сигнальні молекули всередину клітини або слугують місцем зберігання для вивільнення нейромедіатора в нервовій системі. Учені використовували бібліотеки складних низькомолекулярних речовин, що включають близько 20 тис. різних хімічних сполук, підібраних за допо-

могою програм синтезу сполук для медичної хімії (medicinal chemistry-based synthesis) аби виявити маленькі молекули, які безпосередньо інгібують зв'язування клатрину з іншими протеїнами, — так звані піт-стопи. Вони здатні протягом декількох хвилин запобігати поглинанню клітиною сигнальних молекул, які стимулюють ріст і поділ клітин, а також блокувати процес проникнення ВІЛ у клітину. За допомогою флуоресцентних протеїнів учені змогли виявити порушення динаміки взаємодії клатрину та його партнерів як основну причину інтерналізації блоку.

Професор Хауке (Haucke) пояснив, що формування везикул загальмувалося, немовби клітини було вміщено в морозильну камеру. Аналогічні ефекти спостерігали зі внесенням створених хімічних сполук до культури нервових клітин міноги, мишей і щурів, унаслідок чого блокувались процеси реформування і нейротрансмісії у везикулі. Оскільки багато неврологічних захворювань, таких, зокрема, як епілепсія, зумовлено підвищеною збудливістю нервових клітин, ослаблення нейротрансмісії піт-стопами і подібними речовинами може відкрити нові можливості для лікування цих захворювань.

Клатринопосередковане поглинання клітинами має принципово важливе значення для організму, адже з розвитком цих інгібіторів відкривається можливість розробити нові концепції лікування досі невиліковних ракових захворювань, таких як пухлини головного мозку, тобто пухлини, ріст яких залежить від поглинання клітиною сигнальних молекул, які сприяють поділу клітин.

Оригінальна стаття: Volker Haucke et al. Role of the Clathrin Terminal Domain in Regulating Coated Pit Dynamics Revealed by Small Molecule Inhibition. Cell, Volume 146, Issue 3, 471-484, 5 August 2011 DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.025

Джерело:

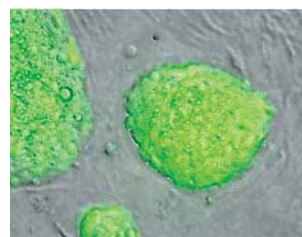
<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/08/110805082951.htm>

Нова роль некодувальних РНК в ембріональному розвитку

Учені з Інституту Броуда при Массачусетському технологічному інституті (Broad Institute of MIT) виявили, що в ембріональному розвитку організму ключову роль відіграє таємничий клас великих РНК, спростувавши догму, згідно з якою протеїни

самі по собі регулюють цей процес розвитку. Результати досліджень, опубліковані в онлайн-версії журналу *Nature*, показують, що ці РНК контролюють процес функціонування ембріональних стовбурових (ЕС) клітин, утримуючи їх у «стовбуровому» стані або спрямовуючи шляхом диференціації.

Кілька років тому вчені з Інституту Броуда виявили, що геноми людини і миші кодують тисячі незвичайних молекул РНК — інакше їх називають великими, міжгенними некодувальними молекулами РНК (lincRNAs — скорочення від large, intergenic non-coding RNAs), але їхню роль досі не з'ясовано. Вивчивши понад 100 lincRNAs в ЕС-клітинах, дослідники показали, що ці РНК беруть участь у регуляції розвитку шляхом фізичної взаємодії з протеїнами для здійснення координації експресії генів, і висловили припущення, що lincRNAs можуть виконувати схожі функції і в інших клітинах.



lincRNAs контролюють функціонування ембріональних стовбурових клітин, утримуючи їх у «молодому» стані (fledgling state) або спрямовуючи до диференціації
(фото: Олексій Мейснер)

Директор Інституту Броуда і головний автор статті Ерік Ландер (Eric Lander) розповідає про безперервні суперечки щодо функцій lincRNAs. Тепер стало зрозумілим, що вони відіграють важливу роль в регуляції ембріонального розвитку, тобто в долі клітини. Відкриття стало великою несподіванкою, оскільки тривалий час вважали, що цю функцію виконують специфічні протеїни.

Мітчел Гутман (Mitchell Guttman) з Массачусетського технологічного інституту повідомив, що це — перше глобальне дослідження lincRNAs. Ембріональні стовбурові клітини було вибрано, зокрема, тому, що вони важливі для розвитку і добре вивчені. Це дозволило проаналізувати роль lincRNAs у схемі функціонування клітини.

За допомогою методів молекулярної біології вчені інгібували роботу понад

100 lincRNA і встановили, що переважна більшість цих молекул (понад 90%) виявляла значну регуляторну дію на клітини. Це свідчить про те, що РНК відіграють ключову роль в регуляції функцій клітини.

У зв'язку з цим доля ембріональних стовбурових клітин може скластися за одним із двох основних сценаріїв. Вони можуть або диференціюватися, стаючи спеціалізованими клітинами конкретних тканин, такими як клітини крові або нейронів, або залишитися в плюрипотентному стані, дублюючи себе, але не втрачаючи при цьому здатності диференціюватися в організмі. Коли дослідники по черзі інгібували кожен вид lincRNA, вони виявили велику кількість молекул, які пригнічували експресію генів, значущих тільки для конкретних видів клітин. Водночас було виявлено безліч молекул lincRNAs, які сприяли утриманню клітин у стовбуровому стані. Гутман назвав це балансуванням. Щоб зберегти плюрипотентний стан, потрібно інгібувати диференціацію генів.

Ученим також вдалося з'ясувати, яким чином lincRNAs виконують свою важливу роботу. За допомогою біохімічного аналізу вони виявили, що lincRNAs фізично взаємодіють із ключовими протеїнами, які впливають на долю клітини. Джон Рінн (John Rinn) з Гарвардського університету висловив припущення, що lincRNAs відіграють організуючу роль, виступаючи як скафолди для формування різних груп протеїнів у функціональні одиниці. При цьому lincRNAs, образно кажучи, виконують роль капітанів команд, об'єднуючи потрібних гравців для виконання поставленого завдання.

На думку Гутмана, зрозумівши процес взаємодії lincRNA з протеїнами, можна буде створити такі молекули РНК, які виконуватимуть задані вченими функції. Це дало б змогу вивчити цільові ключові гени, які неправильно регулюються при патологічних станах. Авів Реgev (Aviv Regev) з Массачусетського технологічного інституту вважає, що такий підхід до вивчення lincRNAs є вкрай важливим для фундаментальної біології. Необхідно мати повне уявлення про всю сукупність даних щодо lincRNAs, оскільки це буде корисним для вивчення як безпосередньо lincRNA, так й інших молекул РНК у клітині.

Оригінальна стаття: Guttman M et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. Nature. August 28, 2011, doi: 10.1038/nature10398

Джерело:

<http://www.broadinstitute.org/news/3014>

Учені перевели назад «годинник старіння» дорослих стовбурових клітин

Учені довели, що процес старіння дорослих стовбурових клітин, відповідальних за регенерацію зношених або ушкоджених тканин, може бути зупинено. Можливо, це відкриття сприятиме розробленню методів лікування низки захворювань, що розвиваються як результат зумовленого старінням ушкодження тканин людини.

Здатність до регенерації тканин і органів з віком знижується. Сучасні уявлення про роль стовбурових клітин у процесі старіння полягають у тому, що живі організми настільки старі, або настільки молоді, наскільки старі або молоді їхні тканинспецифічні дорослі стовбурові клітини. Тому ідентифікація молекул і розуміння процесів, що дають змогу дорослим стовбуровим клітинам ініціювати самооновлення — проліферувати, а потім диференціюватися, щоб омолодити ушкоджену тканину, — можуть стати ключем до регенеративної медицини і, врешті-решт, до лікування багатьох вікових захворювань.

Група вчених на чолі з фахівцями з Дослідницького інституту старіння Бака (Buck Institute for Research on Aging) і Технологічного інституту Джорджії (Georgia Institute of Technology) провела дослідження, яке показало, які порушення обмежують поділ дорослих стовбурових клітин у процесі їх старіння, тобто що відбувається з їхнім біологічним годинником.

Статтю про це дослідження опубліковано в журналі *Cell Cycle*.

За словами Вікторії Луняк (Victoria Lunyak), професора Інституту Бака, ці дослідження продемонстрували можливість повернути назад процес старіння людських дорослих стовбурових клітин шляхом втручання в активність генів ДНК, що походять з ділянок геному, які раніше вважали нефункціональними.

Саме дорослі стовбурові клітини підтримують нормальний функціональний стан тканин людського організму, замінюючи старі або ушкоджені клітини новими. Вони мультипотентні, тобто доросла стовбурова клітина може замінити будь-яку кількість соматичних клітин тієї тканини і органа, до яких вона належить. Проте, так само як і клітини печінки або будь-якого іншого органа, дорослі стовбурові клітини зазнають вікових змін, і в міру старіння організм дедалі менше здатен замінювати ушкоджену тканину новою. Це і призводить до розвитку

низки вікових захворювань. Але якби вчені знайшли спосіб зберегти молодість дорослих стовбурових клітин, їх можна було б використовувати для відновлення серцевого м'яза після інфаркту, загоєння ран, коректування метаболічного синдрому, синтезу інсуліну у пацієнтів з діабетом 1-го типу, лікування артриту і остеопорозу та регенерації кісткової тканини.

Дослідники почали з припущення про те, що uszkodження ДНК в геномі дорослих стовбурових клітин мають кардинально відрізнятися від вікових uszkodжень у звичайних клітинах організму. Як відомо, в соматичних клітинах відбувається укорочення теломер — захисних кінцевих ділянок хромосом, тоді як у дорослих стовбурових клітинах довжина теломер не змінюється. Оскільки велику частину uszkodжень, що виникають у процесі старіння, вважають результатом втрати теломер, учені дійшли висновку, що ключем до старіння дорослих стовбурових клітин має бути інший механізм.

Використовуючи для оброблення експериментальних даних обчислювальні методи, вони порівняли тільки що виділені здатні до самооновлення дорослі стовбурові клітини молодих людей із клітинами тих самих людей, що їх було піддано тривалому пасивуванню. Ця модель прискореного старіння дорослих стовбурових клітин виснажує їхні регенеративні можливості.

Кінг Джордан (King Jordan), професор Школи біології Технологічного інституту Джорджії повідомив: у своїх дослідженнях вони виявили, що в дорослих стовбурових клітинах більшість uszkodжень ДНК і пов'язаних з ними змін у хроматині припадають на ділянки геному, відомі як ретротранспозони. Ретротранспозони раніше вважали нефункціональними елементами геному і відносили їх до «сміттевої ДНК», але накопичені дані свідчать про те, що вони відіграють важливу роль у регуляції геному.

Тимчасом як молоді дорослі стовбурові клітини були здатні пригнічувати активність транскрипції ретротранспозонів і справлялися з uszkodженням ДНК, старі дорослі стовбурові клітини були не в змозі це робити. Це справляє згубний вплив на здатність стовбурових клітин до регенерації і активує процес, відомий як клітинне старіння.

Професор Луняк, коментуючи результати роботи, підсумувала, що зменшивши накопичення токсичних транскриптів ретротранспозонів, їм вдалося повернути процес старіння вирощених у культурі людських

дорослих стовбурових клітин назад. Вони зуміли не тільки омолодити «немолоді» стовбурові клітини, але й повернути їх на більш ранню стадію розвитку, активувавши «фактори плюрипотентності» — протеїни, що відіграють найважливішу роль у самооновленні недиференційованих ембріональних стовбурових клітин.

У найближчих планах учених — продовжити експерименти і з'ясувати, наскільки омолоджені дорослі стовбурові клітини придатні для клінічної регенерації тканин.

Джерело:

<http://www.lifesciencetoday.ru/index.php/vesti-iz-laboratory/517-scientists-turn-back-the-clock-on-adult-stem-cells-aging>

Нова методика перетворення клітин печінки безпосередньо на нейрони

Дослідникам із Медичної школи Стенфордського університету (Stanford University School of Medicine) вдалося перепрограмувати зрілі клітини печінки лабораторних мишей безпосередньо на функціональні нейрони. Це перетворення було досягнуто шляхом введення в геном усього трьох генів, при цьому не потрібно було спочатку вводити клітини в плюрипотентний стан. Уперше клітини «перестрибнули» з одного стану тканини в принципово інший тип.

Це досягнення — результат роботи тієї самої групи, яка в 2009 році продемонструвала можливість безпосередньо трансформувати фібробласти мишей або клітини шкіри, у нейрони.

Мариус Верніг (Marius Wernig), доктор медичних наук, доцент кафедри патології Інституту біології стовбурових клітин і регенеративної медицини Стенфордського університету (Stanford's Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine) з упевненістю стверджує, що зрілі клітини печінки, безперечно, перетинають межу тканинних типів, щоб стати повністю функціональними нервовими клітинами. Але вражаючим є те, що ці клітини пригнічують профілі генної експресії клітин печінки. Вони не є гібридами і повністю змінюють свою природу.

Клітини перетворюються, не стаючи плюрипотентним типом, тобто вони обминають етап, який упродовж тривалого часу вважали необхідним для того, щоб стовбурові клітини стали клітинами нового типу.

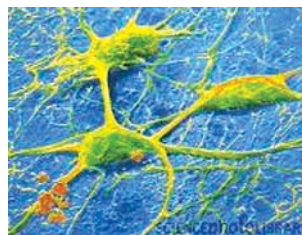
Першим автором цього дослідження, опублікованого 29 вересня в он-лайнному

випуску *Cell Stem Cell*, є Самуель Марро (Samuele Marro). Щоб аналізувати профілі експресії генів окремих гепатоцитів (клітин печінки) та фібробластів і показати, що обидва типи трансформованих клітин почали не тільки виглядати, а й діяти як справжні нейрони, дослідники використовували методику, яку розробив стенфордський біоінженер Стівен Квейк (Stephen Quake). На підставі цієї методики вчені виявили, що зазначені клітини пригнічували майже всю експресію генів, пов'язану з їхньою первісною, дуже різною природою. Верніг вважає це цікавим фактом. За його словами, можна уявити, як три введені фактори могли б стимулювати нейронну експресію генів, але не зрозуміло, як вони пригнічують дві абсолютно не зв'язані між собою донорські мережі — клітин шкіри і клітин печінки?!

Розуміння того, як працює ця зворотна регуляція, допоможе вченим і лікарям з'ясувати, чи можуть ці так звані трансдиференційовані клітини сприяти вивченню хвороб або навіть бути безпечно використані в терапії. Було б жахливо, наприклад, якби отримані нейрони почали експресувати протеїни печінки або шкіри. З'ясування цього питання також могло б допомогти вченим розібратися в процесі розвитку клітини, в ході якого визначається її подальша доля.

Верніг з колегами почали досліджувати, чи можуть гепатоцити трансформуватися в нейрони, адже фібробласти, які вони вперше перепрограмували в нейрони в 2010 році, як виявилось, були вкрай неоднорідною групою клітин. Фібробласти, які можна знайти практично в будь-якому органі в організмі, містять суміш клітинних типів. Унаслідок цього надзвичайно важко встановити, наскільки великий «стрибок» у своєму розвитку зробили ці клітини. На відміну від фібробластів, гепатоцити є достатньо однорідними і добре вивченими. З погляду вчених, вони також дуже далекі від нейронів: гепатоцити утворюються з одного із трьох класів ембріональних тканин — ентодерми; нейрони — з іншого (ектодерми). Решта тканин, що походять з мезодерми, міститься, здебільшого, між ними. Простіше кажучи: наші нутроці утворюються в основному з ентодерми, нервова система і зовнішній шар шкіри — з ектодерми, а сполучні тканини і м'язи — з мезодерми. Перетворення ентодермальних клітин на ектодермальні є свідченням величезних можливостей методу трансдиференціювання.

Для перетворення гепатоцитів з метою введення тих самих трьох генів, які вико-



Три нейрони кори головного мозку людини.
(Science Photo Library, P360/0051)

ристовували для фібробластів, — *Brn2*, *Ascl1* і *Myt1l*, учені застосовували вірус. Як і фібробласти, гепатоцити починають виявляти властивості нейронів протягом двох тижнів і експресувати гени нейронів упродовж трьох тижнів. Водночас клітини почали пригнічувати експресію генів, специфічних для печінки.

Для підтвердження того, що нові нейрони дійсно виникли з колишніх клітин печінки, Верніг і його колеги застосували складний метод маркування клітин і проаналізували експресію генів нейронів. Вони з'ясували, що навіть «дійсні» нейрони експресують низькі рівні генів печінки у вигляді шуму транскрипції. Проте, нещодавно диференційовані нейрони виявляли трохи вищі рівні тих самих генів. Верніг вважає, що хоча програма клітин-донорів гена різко пригнічується, все ж таки залишаються деякі сліди їхнього колишнього життя, своєрідна пам'ять. Але у переважній більшості експресованих генів домінує програма транскрипції нейронів. Окрім того, той факт, що нові похідні нейронів генерують електричні сигнали і утворюють контакти з іншими нейронами, а також, що вони не виявляють залишкових властивостей печінки, свідчить, що ця пам'ять не впливає на їхню функціональність.

Джерело:

<http://med.stanford.edu/ism/2011/october/wernig.html>

Можливість швидкого поділу м'язових стовбурових клітин

Роль клітин-сателітів як джерела постнатальних м'язових стовбурових клітин, що відновлюють м'язову тканину після ушкодження, добре вивчено. Проте механізми, які контролюють перехід клітин-сателітів зі стану спокою у стан активного поділу, на цей час є предметом досліджень у багатьох лабораторіях.

Американські вчені з Наукового центру охорони здоров'я Техаського університету

(University of Texas Health Science Center) оцінювали можливість стимуляції переходу клітин-сателітів, які перебувають у стані спокою, до нового клітинного циклу і розмноження за допомогою відключення фактора регуляції клітинного циклу pRb. У мишей лінії Pax7CreER,Rb1 з вимкненим протягом 6 місяців геном Rb1 кількість клітин-сателітів зросла в 5 разів. Більш того, чисельність міобластів, що диференціювалися з позбавлених Rb1 клітин-сателітів, за 6 місяців також збільшилась утричі, тимчасом як остаточне диференціювання м'язових клітин знизилось.

Відповідно до цього у мишей лінії Pax7CreER,Rb1 спостерігали стійку гіпотрофію м'язових волокон *in vivo* і сповільнену регенерацію м'язів після ушкодження, спричиненого кардіотоксином.

Ці результати свідчать про зростання за відсутності Rb1 кількості клітин-сателітів, які починають ділитися і які до цього перебували у стані спокою, що має наслідком розмноження як клітин-сателітів, так і їхніх нащадків у м'язовій тканині молодих тварин. І навпаки, тривала відсутність експресії Rb1 у клітинах-сателітах призводить до порушення формування м'язових волокон.

Учені також показали, що фармакологічне інгібування активності протеїнової фосфатази 1, яке зумовлює інактивацію pRb, на деякий час прискорює активацію і розмноження клітин-сателітів.

Загалом, результати здійсненої роботи свідчать про можливість використання оборотної інактивації pRb у клітинах-сателітах і пригнічення фосфорилування як нового терапевтичного інструмента для лікування м'язової дистрофії. Запропонований метод уможливить швидке нарощування популяції м'язових стовбурових клітин і міобластів.

Матеріали дослідження подано в статті Hosoyama T, et al. Rb1 gene inactivation expands satellite cell and postnatal myoblast pools. *J Biol. Chem.* 2011 Jun 3;286(22):19556-64. Epub 2011 Apr 8.

Джерело:

<http://www.stemcells.ru/news-756>

**Знайдено «антивірусну панацею»
(експериментальний препарат,
теоретично здатний знищити клітини,
інфіковані практично будь-яким
вірусом, не ушкоджуючи
при цьому здорових)**

Упродовж 50 років людство бореться з вірусами двома методами: препаратами

для лікування існуючих інфекцій і вакцинами, призначеними для їх профілактики. Проте більшість сучасних препаратів і вакцин специфічні лише до певних штамів, видів або сімейств вірусів. На жаль, віруси часто мутують, що змушує дослідників постійно удосконалювати засоби боротьби з ними.

Новий експериментальний препарат, розроблений фахівцями Массачусетського технологічного інституту, прицільно впливає на молекулу, присутню у всіх інфікованих вірусами клітинах. Практично всі віруси в процесі репродукції синтезують дволанцюгові РНК завдовжки понад 30 пар нуклеотидних основ. Ці молекули є своєрідним маркером вірусної інфекції, оскільки здорові клітини ссавців не продукують дволанцюгових РНК завдовжки більше 23 пар нуклеотидних основ.

До імунного арсеналу клітин ссавців входить протеїн-ензим протеїнкаіназа R (PKR), що розпізнає такі аномально довгі ланцюги РНК і зв'язується з ними, блокуючи при цьому продукцію вірусних протеїнів і активуючи захисні механізми клітини. Проте багато вірусів навчилися уникати зустрічі з цим ензимом. Дослідники з'єднали протеїнкаіназу R з фактором активації апоптотичної протеази-1 (APAF-1) — протеїном, що запускає процес самознищення клітин, активуючи групи ензимів-руйнівників. Зазвичай клітини притримують фактор активації апоптотичної протеази-1 на крайній випадок, найбільш наочним прикладом якого є малігнізація. Однак у складі нового противірусного препарату APAF-1 активується і знищує інфіковану клітину, як тільки протеїнкаіназа R знаходить довгу дволанцюгову молекулу РНК і зв'язується з нею. Розробники назвали свій препарат «каспазо-олігомерайзер», що активується дволанцюговими РНК (від англ. double-stranded RNA (dsRNA)-activated caspase oligomeriser або DRACO).

Для його тестування дослідники інфікували культури мишачих і людських клітин риновірусом, що спричинює у людини застуду. Швидко знищуючи інфіковані клітини, DRACO ефективно запобігав розповсюдженню вірусу, не ушкоджуючи при цьому здорові клітини. Подальші експерименти показали, що DRACO ефективний ще проти 14 вірусів, зокрема проти вірусу тропічної лихоманки. Він також значно збільшив показники виживання мишей, яким увели летальні в звичайних умовах дози вірусу грипу H1N1.

Фахівці визнають виняткову важливість отриманих результатів, проте вказують на деякі складнощі, які можуть перешкоджати впровадженню нового препарату в клінічну практику. По-перше, молекула DRACO дуже велика, що може ускладнити її проникнення всередину клітин. Окрім того, препарат слід розглядати як засіб лікування вірусних інфекцій на ранніх стадіях, оскільки його застосування, наприклад, на пізній стадії вірусного гепатиту може призвести до знищення практично всіх клітин печінки і загибелі пацієнта через печінкову недостатність.

Джерело:

http://rnd.cnews.ru/natur_science/news/line/index_science.shtml?2011/08/16/451354

Лінощі може пояснюватися відсутністю генів, відповідальних за синтез протеїну, що регулює енергобаланс клітини

До такого висновку дійшли вчені, вивчаючи мишей, які не люблять і не можуть довго бігати. Результати дослідження опубліковано в журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Ензим АМФК (5 АМФ-активована протеїнкіназа — клітинна) активується за значного споживання енергії клітиною і переводить її в «енергозберігаючий» стан. Грегорі Стайнберг з Канадського університету Макмастера, який керував дослідженням, вивчав спеціально виведену популяцію мишей, позбавлених двох генів, що контролюють вироблення АМФК. Він виявив, що поведінка таких мишей істотно відрізняється від поведінки їхніх родичів. Зазвичай миші люблять бігати, і здорова миша може пробігти декілька миль. Особини без потрібних генів у мускульній тканині могли пробігти на біговій доріжці, куди їх поміщали дослідники, відстань, рівну тільки відстані до кінця коридору і назад. Зовні миші виглядали абсолютно однаково, але вже через кілька секунд можна було сказати, у кого з них немає потрібних генів.

Як повідомляє РІА «Новини», виявилось, що у мишей без генів, відповідальних за досліджуваний ензим, у клітинах м'язової тканини менше мітохондрій — внутрішніх «електростанцій», які синтезують АТФ, що є універсальним джерелом енергії в клітині. Крім того, у таких мишей клітини м'язової тканини гірше поглинають глюкозу.

Слід зазначити, що це не перше дослідження, присвячене вивченню впливу генів на активність живих істот, включаючи людину. Так, у 2008 році кінезіолог Тімоті Лайтфут і його група з Університету Північної Кароліни в місті Шарлот висунули версію, згідно з якою гени дійсно можуть робити деяких людей схильними до лінощів. Тоді вчені вивчали також поведінку мишей.

За допомогою спеціально виведених груп мишей, відібраних за рівнем активності, Лайтфут виявив 20 різних ділянок геному, які разом впливають на рівні активності тварин. Було встановлено, що саме вони визначають, скільки тварина в змозі бігати. Група Лайтфута визначила ці генетичні ділянки і з'ясувала, що вони діють спільно.

Автори нового дослідження констатують, що їм уперше вдалося продемонструвати прямий зв'язок між АМФК, активністю мітохондрій у клітинах скелетної мускулатури і фізичним навантаженням. На їхню думку, ці висновки важливі для людей, яким важко забезпечити собі необхідний рівень фізичного навантаження, наприклад для астматиків або осіб із надлишковою вагою.

Як зазначив керівник проведеного експерименту Грегорі Стайнберг, у зв'язку з розвитком технологій середній рівень фізичної форми у людини постійно знижується. Відповідно зменшується і кількість мітохондрій у м'язових клітинах. Таким чином, людям дедалі складніше примушувати себе рухатись.

Джерело:

http://lb.ua/news/2011/09/07/113656_Uchenie_opravdali_lentyaev_im_ne_.html

Генетичне вивчення печерної багатоніжки виявило ізольовані популяції і давню міжвидову дивергенцію

В *International Journal of Myriapodology* нещодавно було опубліковано результати генетичного дослідження першої популяції печерної багатоніжки. У цьому дослідженні великої ваги надають важливому завданню збереження печерного біорізноманіття, адже для багатьох печерних видів це — своєрідні «острови» середовища проживання, які підтримують ізольовані й генетично різні популяції.



Це — багатоніжка *Tetracion* з Алабами, США (фото: Алан Cressler)

Південне плато Камберленда в Теннессі й Алабамі (США) відоме своєю високою щільністю печер. Окрім того, воно відзначається найвищим печерним біорізноманіттям серед регіонів Північної Америки. У цих місцях з біологічною варіативністю є й багатоніжки роду *Tetracion*. Ці членистоногі, що можуть досягати 8 см завдовжки, є відомими «сміттярями» у печерній популяції. Як і в багатьох інших печерних тварин, у багатоніжки *Tetracion* ослаблена пігментація і нефункціональні очі.

Автори дослідження, використовуючи генетичні методи для порівняння популяцій і видів *Tetracion*, виявили, що вони, як правило, ізольовані один від одного. Крім того, розбіжності між видами *Tetracion* були настільки великими, що це дало підставу висловити припущення про те, що представники цього роду розійшлися декілька мільйонів років назад.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/10/111017102547.htm>

Можливість зупинити старіння імунної системи

Дослідники виявили новий механізм управління старінням у білих кров'яних клітинах. Дослідження, результати якого опубліковано у вересневому номері *Journal of Immunology*, відкриває можливість тимчасово зупинити наслідки старіння імунної системи людини і, можливо, у майбутньому, вдасться поліпшити імунну систему літніх людей.

Професор Арне Акбар (Arne Akbar) з Лондонського університетського коледжу, який керував цим дослідженням, пояснив, що наша імунна система дедалі більше слабшає, оскільки кожного разу, коли ми зазнаємо інфекції, частина наших білих кров'яних тілець — лейкоцитів — відключається. Це — важливий процес, який, імовірно, виник у результаті еволюції як механізм захисту від появи злоякісних пухлин. Але, оскільки частка неактивних клітин з часом накопичується, відбувається поступове ослаблення захисних сил організму. Дослідження показало, що деякі із зазначених клітин в нашому організмі активно включені в досі не виявлений механізм, який відіграє важливу роль у процесі старіння імунної системи. Відтак немає потреби постійно активувати ці клітини. Зараз же, у результаті проведених досліджень, з'явилось уявлення про те, як «розбудити» ці клітини, щоб зміцнити імунну систему.

Досі вважали, що старіння імунних клітин зумовлено переважно укороченням довжини

кінцевих ділянок ДНК. Ці ділянки, названі теломерами, коротшають з кожним поділом білих кров'яних тілець до того моменту, коли вони стають дуже короткими, і клітина втрачає здатність до нормального функціонування. Це означає, що клітини імунної системи запрограмовані на певну тривалість життя, а оскільки людина живе довше, то ці клітини вже не можуть забезпечувати ефективний захист організму в похилому віці.

Проте, коли дослідники групи професора Акбара відібрали зразки крові й проаналізували стан лейкоцитів, виявилось, що деякі з них були в неактивному стані, незважаючи на наявність довгих теломер. Це свідчило про існування досі невідомого механізму інактивації клітин імунної системи.

Те, що ці неактивні клітини мали довгі теломери, видавалось дивовижним, оскільки означало, що вони не можуть бути постійно дезактивованими. Професор Акбар порівнює цей факт з реакцією футбольного менеджера, який дізнався, що якогось зіркового гравця, який вже залишив великий спорт, умовили повернутися й зіграти ще одну, останню, важливу гру.

Ученим вдалося в лабораторних умовах відновити життєздатність інактивованих клітин. Вже розроблено й протестовано лікарські засоби, які блокують цей шлях, для застосування в інших методах лікування. Тому наступним кроком у даному дослідженні було вивчення питання, чи можна реактивувати білі кров'яні тілця у літніх людей, і яку користь це може дати. Професор Акбар наголосив, що результати дослідження відкривають великі можливості використання таких препаратів з метою тимчасового відновлення імунної системи людей і допомоги в боротьбі з інфекціями, але це — аж ніяк не джерело вічної молодості. Цілком природно, що наша імунна система з віком стає менш ефективною і для цього є еволюційні причини. Ми ще далеко від розуміння механізмів старіння і говорити про можливість повного омолодження імунної системи щонайменше передчасно.

Здійснена робота відкриває нові й непередбачувані можливості управління процесом зміни імунної системи у літніх людей. Окрім того, вона уможливує відновлення імунної системи у літніх людей шляхом використання лікарських засобів, які вже розроблено і проходять випробування.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/08/110816111921.htm>

Матеріал підготувала
О. С. Виноградова