

Молекулярний механізм, який свідчить про вплив температури води на стать деяких видів риб

Температура навколишнього середовища впливає на формування статі риби. Є види риб, такі як атлантична менідія, стать яких залежить в основному від температури. Є й інші види, визначення статі яких закладено в ДНК, але знову ж таки температура може змінити це генетичне «розпорядження».

Попередні дослідження, що проводяться з європейським морським окунем – рибою, детермінація статі якої залежить від поєднання генетичних і екологічних чинників, показали, що за нормального співвідношення статі в популяції — в рівних пропорціях самців і самиць — можна було отримати групи, які повністю складаються із самців лише за рахунок підвищення температури води протягом критичного періоду раннього розвитку. Найцікавішим було те, що температурний вплив був максимальним у той час, коли статеві залози навіть ще не почали формуватися. Чому це відбувається, унаслідок чого температура змінює генетичну компоненту на такому ранньому етапі, дотепер залишалося нез'ясованим.



Європейський морський окунь

Дослідження, проведені нещодавно групою іспанських учених з Барселони під керівництвом професора Франциска Пайферрера (Francesc Piferrer) із Центру регуляції (CSIC) геному спільно з ученими з Інституту морських досліджень дали змогу з'ясувати це питання. Вони описали механізм, що індукується за підвищених температур, який ініціює інгібування транскрипції гена ароматази.

Ароматаза — це ензим, який перетворює андрогени на естрогени і має важливе значення для розвитку яєчників у всіх хребетних, що не належать до ссавців. Якщо нема ароматази, то нема й естрогену, а без естрогену яєчники не розвиватимуться. Результати цих досліджень опубліковано в *PLoS Genetics*.

Попередні результати

У ході експерименту вчені піддавали дві групи личинок європейського морського окуня протягом перших тижнів життя дії різних температур — нормальної і високої. Результати показали, що за високої температури посилювалося метилування ДНК у статевих промоутерах ароматази (сур19а), що, у свою чергу, призводило до пригнічення активації транскрипції. У групі, що зазнала дії високих температур, були генетичні самиці, які лише частково піддалися температурному впливу і ще не розвинулись як самиці. Проте були й інші генетичні самиці з найвищим рівнем метилування ДНК, які через вищезазначений механізм розвивались як самці унаслідок того, що ароматаза була повністю інгібована.

Таким чином, уперше епігенетичний механізм, що зв'язує екологічний чинник з клітинним механізмом, який стосується детермінації статі, підходить для опису будь-якої тварини. Раніше дія такого механізму стосувалася тільки деяких рослин.

Як зазначає Франциск Пайферрер, тварини дуже швидко відчувають на собі дію температури — ще до того, як у гістологічних зразках стають помітними відмінності між самцями та самицями. Зазвичай це відбувається на 15-й день життя, навіть до початку формування гонади, яке розпочинається на 35-й день життя.

Здійснена робота пояснює, чому підвищення температури всього на декілька градусів збільшує кількість випадків народження самців — це певним чином пов'язано з глобальною зміною навколишнього середовища.

З'ясовано також, чому на фермах народжуються в основному самці, адже фермери підвищують температуру води для прискорення росту личинок. Пайферрер додав також, що формування певної статі залежно від зміни температури є дуже поширеним явищем у плазунів. Цікаво було б дізнатися про вплив подібного механізму на хребетних.

Джерело:

http://pasteur.crg.es/portal/page/portal/Internet/06_NOTICIAS/HIDE-PRESSRELEASES/The%20molecular%20mechanism%20that%20links%20temperature%20with%20sex%20determination%20in%20some%20species%20has%20been%20found

Неврологи ідентифікували головний контролер пам'яті

Виявилось, що можливістю мозку формувати пам'ять управляє один ген.

Коли людина переживає якусь нову подію, її мозок кодує про це пам'ять, змінюючи зв'язки між нейронами. Для цього потрібне підключення багатьох генів у нейронах. Нещодавно нейробіологи визначили, який ген управляє цим складним процесом.

Результати дослідження, описані в журналі *Science*, не тільки розкрили молекулярні основи формування пам'яті, але й можуть також допомогти вченим визначити точне місцезнаходження інформації, що відповідає за спогади в мозку.

Група дослідників на чолі з Юнґксі Лінь (Yingxi Lin), членом Массачусетського технологічного інституту досліджень мозку (США) зупинили свій вибір на гені *Npas4*. Попередні дослідження показали його вплив на досліджуване явище. Цей ген особливо активний у гіпокампі — структурі мозку, що, як відомо, відповідає за формування довгочасної пам'яті.

Лінь з колегами виявили, що *Npas4* залучає до процесу й інші гени, які змінюють внутрішню фіксацію мозку, регулюючи силу синапсів або сполучень між нейронами. Цей ген здатен встановити зв'язок між отриманим досвідом та можливою зміною схеми пам'яті.

З метою дослідження генетичних механізмів формування пам'яті дослідники вивчили тип навчання, відомий як зумовлений контекстуальний страх у мишей: їх піддавали дії слабого електричного струму під час входу в спеціальну камеру. Протягом декількох хвилин пам'ять мишей фіксувала жахливі умови, які були в цій камері, і наступного разу перед входом в неї їх паралізував страх.

Дослідники показали, що якщо у тварин було вимкнено ген *Npas4*, вони не могли запам'ятати страшні відчуття й тому без страху входили в електродклітку. Цим *Npas4* відрізняється від багатьох інших генів, що регулюють процес запам'ятовування. Більш того, активація *Npas4* відбувається в основному в ділянці гіпокампу CA3, котра, як вже відомо, необхідна для швидкого запам'ятовування.

Учені наголошують на досить специфічній активності *Npas4*: він включався не взагалі на будь-які стимули, а лише на ті, що їх необхідно було запам'ятати. За своєю природою це вектор транскрипції, який вказує енізимам транскрипції на ті гени, які необхідно на певний час активувати.

Було встановлено, що *Npas4* кодує протеїни, відповідальні за навчання і зміцнення синаптичних контактів. Його відмінність від інших протеїнів, які беруть участь у процесі запам'ятовування, полягає в тому, що від нього залежить активність усіх інших генів, тобто він ніби займає вершину піраміди. Хоча миші в експерименті піддавалися тільки одному виду стимулів, дослідники вважають, що *Npas4* бере участь у записуванні найрізноманітніших видів інформації. Утім, аби підтвердити це, потрібні подальші експерименти.

На думку вчених, *Npas4* починає виявляти активність надзвичайно рано, фактично з нього і стартує процес запам'ятовування.

Генетична регуляція

На сьогодні вчені ідентифікували лише декілька генів, які регулює *Npas4*, але очевидно, що таких генів може бути декілька сотень. *Npas4* є фактором транскрипції, тобто він контролює копіювання інших генів у РНК — генетичний матеріал, який переносить інструкції побудови протеїнів від ядер до цитоплазми. Експерименти, проведені дослідниками Массачусетського технологічного інституту показали, що *Npas4* зв'язується з місцями активації специфічних генів і спрямовує ензим РНК-полімеразу II, що починає їх копіювати.

На думку вчених, *Npas4* створює цей інструктивний сигнал, під впливом якого полімераза зв'язується з певними генами, а без нього вона просто не знає, до чого приєднатися і плаває в ядрі.

Професор Гліб Шумяцький (Gleb Shumyatsky) вважає, що наступним важливим кроком має стати виявлення інших генів, контрольованих *Npas4*, у результаті чого можна буде продемонструвати їх значну роль у формуванні пам'яті.

Учені планують провести дослідження, щоб з'ясувати, чи можуть нейрони, які включають *Npas4* під час формування пам'яті, включити його також за відновлення пам'яті. Це може допомогти визначити, які ж саме нейрони зберігають конкретні спогади. Окрім того, дослідники сподіваються, що, використовуючи *Npas4*, можна буде з'ясувати, яка частина мозку відповідає за пам'ять.

Джерело:

<http://web.mit.edu/newsoffice/2011/hippocampus-memory-genes-1222.html>

Нанотехнологія використовує оболонки вірусів для маркування клітин пухлин

Незважаючи на те, що останнім часом було досягнуто великих успіхів у виявленні, діагностиці й лікуванні пухлин у головному мозку, рак мозку, як і раніше, характеризується дуже низьким рівнем виживаності, зокрема високим рівнем стійкості до засобів лікування. У відкритому доступі видання *Journal of Nanobiotechnology* повідомляється про результати дослідження з використанням вірусу Сендай для транспортування квантових точок (Qdots) у клітини пухлини мозку і специфічного зв'язування з рецептором епідермального фактора росту (EGFR), активність якого в пухлинах істотно зростає. Пропонована технологія молекулярного маркування клітин пухлини наночастинками може бути використана для діагностування онкологічних новоутворень.

Qdots — це крихітні флуоресцентні частинки, менші, ніж вірус, і в 1 000 разів менші, ніж клітини, які можуть бути зв'язані з біологічно активними молекулами, зокрема антитілами. Після зв'язування флуоресцентна здатність квантових точок дозволяє легко виявляти, які клітини містять протеїн, розпізнаний антитілом, і де в клітині міститься цей протеїн. Проте проблема полягала в тому, як доставити Qdots усередину клітини без їх злипання, або як можна було упакувати їх в ендосоми і виділити з клітин як шлак.

Дослідникам із коледжу City College Нью-Йорка вдалося розв'язати цю проблему шляхом нанесення Qdots у вигляді ліпідних і протеїнових покриттів на основі вірусу Сендай. Професор Марібель Вазкес (Maribel Vazquez) пояснив, що хоча клітини мають складні механізми захисту від інфікування, віруси, еволюціонуючи, уникають дії клітинного захисту. Учені вирішили це завдання, використовуючи злиття інактивованого вірусу парагрипу миші з ліпосомами, що містять Qdots. У свою чергу, Qdots прикріплялися до антитіла проти EGFR. Отже, потрапивши в клітину, комплекси Qdot-антитіло могли зв'язуватися з рецептором, і кількість зв'язаного комплексу можна було контролювати за флуоресценцією Qdot.

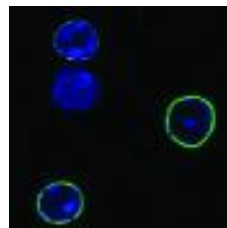
У цьому дослідженні рівень EGFR використовували як маркер для онкологічних новоутворень. Важливим є те, що Qdots могли приєднуватися до будь-якого антитіла. Застосовуючи набори ідентифікувати різні типи пухлин і визначати їхню потенційну стійкість до хіміотерапії, що уможливить розроблення індивідуального плану лікування.

Джерело:

<http://www.scikon.com/news-55911.html>

Відкриття надзвичайно довгоіснуючих протеїнів може допомогти зрозуміти причину старіння клітини і нейродегенеративних захворювань

Однією з найбільших таємниць у біології клітини є причина її старіння. Тепер учені з дослідницького Інституту Скріппса (Scripps) та Інституту біологічних досліджень Солка (Salk) повідомили, що виявили слабе місце в компоненті клітин головного мозку, що може пояснити, як же відбувається процес старіння в мозку.



Група дослідників з Інституту Скріппса (Scripps) та вчені з Інституту Солка (Salk) виявили довгоживучі протеїни. Ці протеїни (зелений колір) розміщені на зовнішній поверхні ядра клітин мозку. ДНК усередині ядра зображено синім кольором (фото Brandon Toyama, Salk Institute for Biological Studies)

Дослідники з'ясували, що деякі протеїни, названі надзвичайно довгоіснуючими (ELLPs), що містяться на поверхні ядер нейронів, мали незвичайно велику тривалість життя. Тимчасом як тривалість життя більшості протеїнів становить два дні або менше, вік ELLPs, виявлених у мозку щурів, був таким самим, як і організм тварини загалом. Повідомлення про ці дослідження було опубліковано нещодавно в журналі *Express*, інтернет-виданні журналу *Science*.

Джеффри Савас (Jeffrey Savas), науковий співробітник Інституту Скріппса і співавтор дослідження, проведеного групою Мартіна Хецера (Martin Hetzer), вперше повідомив про відкриття ними внутрішньоклітинного механізму з протеїновими компонентами, вік яких перевищував один рік у комплексі ядерної пори. Це відкриття може мати важливі наслідки для розуміння процесу старіння, оскільки вибіркковість пор знижується з віком. Старіння цих протеїнів може бути причиною проникнення токсинів у ядро, що призводить до клітинного старіння.

ELLPs утворюють транспортні канали на поверхні ядра, тобто своєрідні шлюзи, які контролюють транспортування речовин з ядра в цитоплазму і назад. Їх тривалий термін служби міг би бути перевагою, якби не зношування, якому піддаються з часом протеїни. На відміну від інших протеїнів

в організмі, ELLPs не замінюються за аберантних хімічних модифікацій та інших ушкоджень.

Ушкодження ELLPs послаблює здатність тривимірних транспортних каналів, які складаються із цих протеїнів, здійснювати функцію захисту ядра клітини від токсинів. Ці токсини можуть ушкоджувати ДНК клітини і, отже, впливати на активність генів, спричинюючи в результаті її старіння.

Савас повідомив, що фахівцями лабораторії Йейтса (Yates) було запропоновано дві технології для дослідження, які можна прирівняти до відкриття, — маркування ссавців за допомогою MUDPIT і N15. MUDPIT (багатовимірна технологія ідентифікації протеїнів) — це двовимірне хроматографічне розділення з поєднанням мас-спектрометрії та електророзпилювання, що полегшує аналіз усього протеому. Застосовуючи ж метаболічне маркування N15, учені змогли відстежити оновлення протеїну через обмеження раціону тварин з використанням тільки N15- спіруліни.

Джерело:

http://www.scripps.edu/newsandviews/e_20120213/savas.html

Обнадійливі результати, отримані за допомогою трансплантації стовбурових клітин за черепно мозкової травми

Експерименти, проведені над щурами з ураженнями головного мозку, показали, що стовбурові клітини, введені через сонну артерію, потрапляли безпосередньо в мозок, де вони істотно підвищували функціональне відновлення. Повідомлення про це дослідження опубліковано в журналі *Neurosurgery*.

Згідно з новим дослідженням, проведеним групою дослідників на чолі з д-ром Тосією Осанай (Toshiya Osanaï) з Університету Хоккайдо, методика ін'єкції через каротидну артерію у поєднанні з методикою оптичних зображень *in vivo* для відстежування стовбурових клітин після трансплантації може бути частиною нових підходів до трансплантації стовбурових клітин за черепно мозкової травми (ЧМТ) у людей.

Передова технологія оброблення зображень дозволила дослідникам відстежувати долю стовбурових клітин

Дослідники оцінили нову «внутрішньо-артеріальну» методику трансплантації стовбурових клітин у щурів. Протягом семи днів після ЧМТ стовбурові клітини, виділені з

кісткового мозку щурів, вводили в каротидну артерію. Метою цього було доставлення клітин безпосередньо в мозок, уникаючи їх потрапляння в загальний кровотік.

Перед ін'єкцією стовбурові клітини помітили так званими «квантовими точками», що є наночастинками з біосумісного флуоресціюючого напівпровідникового матеріалу, створеного з використанням нанотехнологій. Квантові точки випускають світло в близькій інфрачервоній ділянці спектра з набагато більшою довжиною хвилі, яка проникає через кістки і шкіру. Це дало змогу дослідникам неінвазивно контролювати стовбурові клітини протягом чотирьох тижнів після трансплантації.

Використовуючи цю оптичну методику візуалізації *in vivo*, доктор Осанай (Osanaï) і його колеги змогли побачити, що ін'єктовані стовбурові клітини відразу проникали безпосередньо в мозок за «першого проходження», не входячи в загальний кровотік. Протягом трьох годин стовбурові клітини почали мігрувати від найменших кровоносних судин мозку (капілярів) до зон ушкоджень мозку.

Через чотири тижні у щурів, яким були введено стовбурові клітини, спостерігалось істотне відновлення рухових функцій, тимчасом як у необроблених щурів (контрольна група) відновлення не фіксували. Аналіз тканини обробленого мозку щурів підтвердив, що стовбурові клітини були перетворені на різні типи клітин і брали участь у процесі відновлення ушкодженої ділянки мозку.

Подальші успіхи терапії з використанням стовбурових клітин для лікування людей з травматичними ушкодженнями головного мозку

Фахівці вважають, що стовбурові клітини можуть стати новим важливим компонентом лікування хворих з травматичними ушкодженнями головного мозку, зокрема ЧМТ й інсультами. Стовбурові клітини кісткового мозку, як і клітини, використовувані в новому дослідженні, є перспективним джерелом донорських клітин. Проте залишається багато питань стосовно оптимальних термінів, доз і способів введення цих клітин.

У нових експериментах на тваринах трансплантацію стовбурових клітин проводили через тиждень після ЧМТ — «клінічно значущого» часу, який потрібен принаймні для того, щоб виділити стовбурові клітини з кісткового мозку. Введення стовбурових клітин в каротидну артерію є порівняно простою процедурою, за якої клітини вводять безпосередньо в мозок.

Ці експерименти також доводять ефективність лікування стовбуровими клітинами, введення яких сприяє загоєнню після отримання ЧМТ, при цьому значною мірою відбувається відновлення функцій мозку. Д-р Осанаї з колегами вважають, що використання оптичного зображення *in vivo* в дослідженні дало змогу вперше успішно відстежувати донорські клітини, які внутрішньоартеріально було пересаджено в мозок живих тварин через чотири тижні.

Аналогічна технологія візуалізації могла б бути корисною за моніторингу наслідків трансплантації стовбурових клітин в організмі людини. Однак відстежування стовбурових клітин у людей набагато складніше, оскільки череп і шкіра голови у них значно товщі, ніж у щурів. На думку вчених, подальші дослідження *in vivo* слід проводити, застосовуючи оптичні зображення.

Джерело:

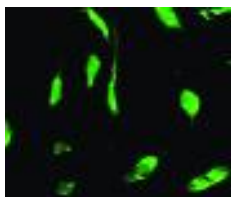
<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/02/120201104516.htm>

Знайдено протеїн, здатний запобігати розвитку серцево-судинних захворювань

Дослідники Квін Мері (Queen Mary) з Лондонського університету (University of London) і Карен Суолес (Karen Swales) з Університету Суррея (University of Surrey) виявили в клітинах кровоносних судин протеїн, здатний захищати організм від хімічних сполук, що спричиняють серцево-судинні захворювання.

Результати дослідження, опубліковані в онлайн-випуску журналу *Cardiovascular Research*, показали, що протеїн «прегнан-Х-рецептор» (PXR — protein pregnane X receptor) може активувати різні захисні механізми в клітинах кровоносних судин, спрямовані на детоксикацію небезпечних речовин.

Протеїн PXR є ядерним рецептором, основна функція якого полягає в розпізнаванні чужорідних токсичних речовин і активації експресії генів, відповідальних за синтез протеїнів детоксикації, необхідних для видалення цих речовин з організму. Він



PXR у виділених клітинах кровоносних судин людини

(фото: Queen Mary, University of London)

належить до суперродини ядерних рецепторів, членами якого є фактори транскрипції, що характеризуються наявністю ліганд-зв'язувального і ДНК-зв'язувального доменів. PXR може бути активованим величезною кількістю ендогенних і екзогенних хімічних сполук, таких як стероїди, антибіотики, жовчні кислоти, протигрибкові препарати. Активація PXR запускає сигнальний каскад, що приводить до синтезу ензиму родини цитохромів P450, — CYP3A4, відповідального за детоксикацію безлічі речовин.

Один зі співавторів дослідження, д-р Девід Бішоп-Бейлі (David Bishop-Bailey) з Дослідницького інституту Вільяма Харві (William Harvey) повідомив, що їм вдалося знайти протеїн, який виявився чутливим до великої кількості лікарських препаратів і поживних речовин у крові, і визначити конкретні шляхи його практичного застосування.

Давно було відомо, що цей протеїн відіграє важливу роль у процесах метаболізму продуктів в печінці, і тому сам по собі впливав висновок про те, що протеїн може відігравати важливу роль в захисті організму від розвитку серцево-судинних захворювань.

Д-р Карен Суолес вважає, що серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у Великобританії. Те, що протеїн PXR здатен захистити кровоносні судини, має велике значення для профілактики серцево-судинних захворювань.

Якщо PXR має захисні функції в кровоносних судинах, аналогічні тим, які є в печінці, то можна припустити, що він може захистити судини від ушкоджень, спричинених шкідливими хімічними речовинами в крові.

Дослідники, використовуючи тканини і клітини кровоносних судин у культурі, з'ясували, що додавання в культуру специфічних лікарських засобів, які активують протеїн PXR, сприяє зростанню активності метаболізму цих препаратів і активації антиоксидантних ензимних сигнальних шляхів.

Оскільки кров надходить у всі тканини й органи, протеїн PXR має потенціал для забезпечення захисної функції не тільки у печінці, але й в усьому організмі. Учені вважають, що якби вдалося зрозуміти, яким чином впливати на цей протеїн, аби активувати детоксикаційний і антиоксидантний механізм у клітинах кровоносних судин, можна було б на крок наблизитися до запобігання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120312003226.htm>

Корекція мутації мітохондріальної ДНК людини

Дослідники з Каліфорнійського університету Лос-Анджелеса (UCLA) запропонували спосіб коректування мутацій у мітохондріальній ДНК людини за допомогою молекул РНК. Це відкриття дає можливість розробити методи лікування багатьох захворювань, зумовлених мутаціями в мітохондріальній ДНК.

Мутації мітохондріального геному людини спричинюють нервово-м'язові захворювання, метаболічні дефекти і старіння. Як зазначив д-р Майкл Тейтель (Michael Teitell), професор патології та лабораторної медицини, а також наукові співробітники Центру регенеративної медицини і досліджень стовбурових клітин Елі та Едіт Брод (Eli and Edythe Broad, Center of Regenerative Medicine and Stem Cell Research) UCLA, на сьогодні не існує методів успішного відновлення або компенсації цих мутацій.

За даними Mito Action, некомерційної організації, що підтримує дослідження захворювань, зумовлених мутаціями в мітохондріальній ДНК, тільки в США щорічно народжується від 1 до 4 тис. дітей з такими захворюваннями, а більш ніж у 4 тис. дітей вони розвиваються після досягнення 10 років. У дорослих багато хвороб, спричинених процесом старіння, зокрема цукровий діабет, хвороба Паркінсона, серцево-судинний онкологічний захворювання, інсульт, хвороба Альцгеймера, пов'язано з порушеннями мітохондріальних функцій.

На думку Тейтеля, зроблене відкриття може суттєво вплинути на цю галузь досліджень. На розроблення відповідного методу корекції мутацій мітохондріальної ДНК людини було витрачено багато часу і врешті-решт знайдено дуже розумний підхід, але, на жаль, деякі ключові моменти спочатку не було враховано. На цей час ефективність методики продемонстровано тільки в експериментах на лінії клітин людини з мутаціями в мітохондріальній ДНК, і наступний крок у дослідженні має показати, що можливе перенесення експериментів на моделях тварин і, врешті-решт, на людину.

Повідомлення про це дослідження опубліковано 12 березня 2012 року в журналі *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Воно ґрунтується на результатах попередніх робіт, опублікованих у 2010 році в науковому журналі *Cell*, згідно з якими Тейтел спільно з групою вчених із Центру досліджень стовбурових клітин під керівництвом Карли Келер (Carla Koehler), про-

фесора хімії і біохімії, показали, наскільки важливим є протеїн, що здійснює транспортування РНК в мітохондрії, виконуючи роль енергопродукувальної «електростанції» клітини.

Мітохондрії порівнюють із клітинними енергетичними станціями, оскільки вони створюють велику частину енергоресурсів усередині клітини. На додаток до постачання енергії мітохондрії також залучені в широкий спектр інших клітинних процесів, включаючи сигналінг, диференціювання, апоптоз, контроль клітинного циклу та ріст клітин.

Доставлення в мітохондрії малих РНК з ядра має важливе значення для здійснення реплікації, транскрипції і трансляції мітохондріального геному, проте механізми, які забезпечують цей процес, ще недостатньо вивчено.

Дослідження, результати якого опубліковано в журналі *Cell*, показали нову роль полінуклеотидфосфорилази (PNPASE) в регуляції доставлення РНК в мітохондрії. Зниження експресії PNPASE призводило до зменшення рівня доставлення РНК, унаслідок чого порушувався процесинг мітохондріального геному при кодуванні РНК. Зменшення процесингу РНК інгібувало трансляцію протеїнів, необхідних для підтримки мітохондріального ланцюжка перенесення електронів, які для виробництва енергії в процесі клітинного дихання споживають кисень. У разі зниження активності PNPASE відбувалося накопичення в кодованих мітохондріях РНК, при цьому трансляція протеїнів інгібувалась, а виробництво енергії порушувалося, що зумовлювало уповільнення росту клітин.

Висновки, зроблені на підставі проведених досліджень, на думку Келер, можуть бути покладені в основу генної терапії мітохондрій, компенсуючи мутації, пов'язані з розвитком багатьох захворювань.

Отримані результати відкривають нові можливості для розуміння і розроблення терапії захворювань, спричинених мутаціями в мітохондріальній ДНК.

До генної терапії часто вдаються з метою експресії певних протеїнів, що впливають на перебіг низки захворювань. Джен Венг (Geng Wang), науковий співробітник Центру регенеративної медицини і досліджень стовбурових клітин, розробив стратегію для виявлення й доставлення специфічних молекул РНК, закодованих у ядрі, в мітохондрії та для корекції мутацій мітохондріальних генів.

Групі дослідників потрібно було, по-перше, з'ясувати спосіб стабілізації репаратив-

ної РНК таким чином, щоб її можна було транспортувати з ядра, а потім локалізувати на зовнішній мембрані мітохондрій. Цього вдалося досягти шляхом створення особливої експортованої послідовності з метою доставлення РНК до мітохондрії. Як тільки РНК опинялась у безпосередній близькості від поверхні мітохондрій, виникала потреба в іншій транспортувальній послідовності для доставлення РНК всередину органели. За допомогою цих двох модифікацій вдалося доставити в мітохондрії безліч різних молекул РНК, де вони успішно виправляли порушення процесу мітохондріального дихання і відновлювали нормальний рівень виробництва енергії на двох моделях різних клітинних ліній людини.

Тейтел вважає, що результати цього дослідження свідчать про можливість доставлення в мітохондрії безлічі різних молекул РНК шляхом спрямованої орієнтації послідовності, що взаємодіє з PNPASE, із локалізацією мітохондріальної послідовності або без локалізації, що може стати новим методом подолання мітохондріальних генетичних захворювань.

Найближчим часом Тейтел і Келер мають намір перевірити свій новий метод на моделях невеликих тварин з метою визначити вірогідність виправлення дефектів мітохондріальної ДНК.

Одним із завдань потенційного використання нового методу буде також відновлення мітохондріальних дефектів перепрограмування ембріональних або дорослих стовбурових клітин для застосування у регенеративній медицині.

Джерело:

<http://www.drdiscuss.com/content/794-correcting-human-mitochondrial-mutations.html>

Мікроби іноді можуть бути для нас корисними

Упродовж багатьох років лікарі й дослідники вели дебати щодо теорії так званої «гігієнічної гіпотези». Згідно із цим поняттям, вплив мікробів на дітей у ранньому віці може допомогти в створенні збалансованої імунної системи і захистити від розвитку алергії та астми в подальшому житті. Тривалий час механізм цієї дії був незрозумілий. Тепер же дослідники можуть пояснити роль дії мікробів у розвитку астми і неспецифічного виразкового коліту — поширеної форми запальних захворювань кишечника.

У дослідженні, опублікованому в журналі *Science*, показано, що у мишей під

впливом мікробів на початку життя може скоротитися кількість інваріантних інтактних нормальних клітин-кілерів (iNKT), які допомагають боротися з інфекцією. Але іноді вони можуть атакувати власний організм і спричинювати низку захворювань, таких як астма або запальні захворювання кишечника.



Копання ям і гра в бруді забезпечують захист організму від алергії та астми
(фото J. Phipps/Shutterstock)

У медицині існує відомий парадокс: щоб вирости здоровим, дитина має пройти «випробування брудом». Дослідники отримали доказ «гігієнічної гіпотези», згідно з якою організм, що росте в стерильних умовах, має підвищений рівень агресивних імунних клітин, які, врешті-решт, починають атакувати власні тканини організму. Виявилось, що автоімунні захворювання частіше трапляються в розвинених країнах, де поширеність антибіотиків і антибактеріальних засобів знижує дію мікробів на організм дітей.

Деніс Каспер (Dennis Kasper), мікробіолог з Гарвардської медичної школи в Бостоні, штат Массачусетс, один зі співавторів дослідження, констатує, що, доросла людина не піддається впливу тих самих мікробів, які діяли на неї в минулому.

Дослідники вивчили імунну систему мишей, позбавлених контакту з бактеріями або іншими мікроорганізмами («стерильних мишей — GF») і порівняли їх із мишами, що живуть в нормальних умовах в оточенні мікробів. Вони виявили, що стерильні миші частіше хворіли на запалення легенів, товстої кишки, астму і коліт. Але, що ще важливіше, дослідники встановили, що взаємодія стерильних мишей з мікробами під час першого тижня їхнього життя допомогла їм побудувати нормальну імунну систему для запобігання захворюванням. Цього не спостерігали у мишей, що піддавалися дії мікробів вже в дорослому житті. Окрім того, захист від хвороб, набутий мишами в ранньому періоді життя під впливом мікробів, виявився довговічним. У них розвивалися серйозніші симптоми хвороби, а це свідчило

про те, що дія мікробів якимсь чином впливала на рівні клітин iNKT, роблячи цих мишей сприйнятливішими до запальних захворювань. Можна припустити, що бактерії пригнічують зростання зазначених клітин. Якщо дія мікробів у потрібний час в організмі відсутня, кількість iNKT-клітин зростає, і все закінчується автоімунними розладами. Не можна стверджувати, що це неминуче, але організм стає надзвичайно схильним до такого розвитку подій.

Здійснене дослідження також показало, що відсутність такої дії в ранньому віці не компенсувалася через уведення мишам широкого спектра мікробів у зрілому віці.

У пошуках механізму, що пояснює вплив дії мікробів, учені звернули увагу на CXCL16 — сигнальний протеїн, що асоціюється із запаленням і клітинами iNKT. Експресія CXCL16 більшою мірою виявлялась у товстій кишці і легеневої тканині GF мишей порівняно з нормальними мишами, і блокування цієї експресії зменшувало число iNKT клітин і рівень запалення в цих тканинах. Слід наголосити, що контакт дорослого організму з бактеріями в цьому разі вже нічого не змінить. Важливо, аби бактерії з'явилися саме в ранньому віці, адже тільки тоді їхня дія може обмежити зростання iNKT-клітин. Учені змогли виявити навіть протеїн, який, очевидно, якимось опосередковує взаємодію між бактеріями й імунними клітинами. Це — сигнальний протеїн CXCL16, що синтезується епітеліальними клітинами. У стерильних тварин ген CXCL16 сильно метильований, що супроводжується різким підвищенням рівня цього протеїну. Як бактерії пригнічують активність гена CXCL16 і як він управляє ростом iNHL-клітин, ученим ще належить з'ясувати.

На думку Каспера, одержані результати свідчать про те, що за відсутності дії на певні мікроби метилування посилює експресію CXCL16, яка зрештою збільшує кількість iNKT-клітин і рівень запалення. Він вважає, що існують деякі специфічні організми і молекули, створювані ними, що справляють вплив на цей процес. Але конкретні механізми цього явища поки що не відомі.

Описані результати значно підсилюють позиції гігієнічної гіпотези, яку тепер навряд чи можна вважати суто статистичним феноменом. Та все ж залишається питання, чи так все відбувається і в людини. Деніел Петерсон (Daniel Peterson), імунолог Університету Джона Хопкінса в Балтиморі, штат Меріленд (Johns Hopkins University, Medical Institute in Baltimore, Maryland), вважає,

що дослідження обмежено певними рамками, оскільки жодна людина не може бути стерильною, як миші, що їх було використано в дослідженні. Проте Петерсон вважає це положення провокаційним. Вражаючим результатом є довготривале постійне зростання клітин iNKT, які згодом не відновлюються за дії звичайних мікробів. Це дійсно ставить безліч питань на предмет того, як довго може тривати проміжок часу, в якому задіяні мікроби. Поставити подібний експеримент на дітях, природно, неможливо, тому вченим доведеться продемонструвати надзвичайну методичну гнучкість, аби підтвердити гігієнічну теорію на людині.

Хоча результати досліджень, проведені на мишах, очікувані й зрозумілі, вчені попереджають про необхідність проведення їх на людях. Утім, це перший крок до кращого розуміння причин зростання алергічних і автоімунних захворювань, що спостерігається останнім часом у міських умовах. Очевидно, потрібно змінити свій погляд на роль мікробів, можливо, врешті-решт, для нас важливо знати, які ж мікроби, що оточують людину в певний час, є необхідними.

Джерело:

<http://www.nature.com/news/early-exposure-to-germs-has-lasting-benefits-1.10294>
<http://healthhub.brighamandwomens.org/who-knew-that-germs-might-sometimes-be-good-for-us#more-445>

Хаос у «командному центрі» клітини

Живу клітину можна порівняти з комп'ютером: як і комп'ютери, клітини залежать від операційних систем управління нормальними функціями. Програма експресії генів включає програмний код, який використовують клітини, при цьому кожен тип клітин контролюється власною програмою. Ушкоджені програми можуть спричинювати захворювання.

Учені визначили протеїн, що відповідає за зміну генетичних програм під час переходу клітини з ембріонального стану в дорослий.

Клітинні операційні системи можуть ушкоджуватися вірусами, піддаватися мутаціям або збоям, що відбуваються в клітинах під час переходу від одного типу до іншого. На відміну від комп'ютерів, які можуть використовувати одну операційну систему впродовж всього свого існування, диференційовані клітини мають змінювати операційні системи в міру дозрівання, наприклад від стовбурових до нервових або

м'язових клітин. Інакше кажучи, для диференціації потрібні два ключові кроки: гени, активні в початковій операційній системі, мають бути відключені, а гени нової клітинної операційної системи — включені. Якщо перемикач не бездоганний, перехідна клітина може загинути або буде виведена з ладу хвороботворними програмами.

Дослідники з Інституту Уайтхеда (Whitehead Institute) з'ясували, яку роль відіграє ензим, а саме лізинспецифічна деметилаза 1 (LSD1), у процесі диференціювання ембріональних стовбурових клітин в інші типи клітин. Результати цього дослідження опубліковано в журналі *Nature*.

Відомо, що LSD1 має вирішальне значення для розвитку, але майже нічого не було відомо про те, що їй відведено ключову роль у процесі диференціювання під час комутації операційних систем.

Досліджуючи сайленсинг генів за перехідного стану клітини, Стів Білодо і Уоррен Уайт (Steve Bilodeau and Warren Whyte) переглянули роль LSD1 і описали раніше невідомий механізм для сайленсингу генів.

Стів Білодо, один з авторів статті, зазначив, що в разі перемикання режиму роботи клітини у процесі її розвитку вона отримує новий набір транскрибованих генів. Проведене дослідження показує також, що є важливим аби старі гени, які були активні в попередньому стані клітини, відключилися. Якщо цього не відбудеться, новий набір буде ушкоджено.

Роль LSD1 полягає в тому, щоб вимкнути старі гени. Уайт і Білодо висловлюють думку, що LSD1 утримують енхансери генів на стовбуровій клітині — генів-підсилювачів, короткі послідовності ДНК, яка виступає як посадковий майданчик для протеїнів, що підвищують транскрипцію гена і, зрештою, вироблення протеїнів. Коли LSD1 отримує сигнал про те, що стовбурові клітини переходять у більш диференційований стан, за справу «береться» ензим і «втихомирює» енхансери генів ESC. Як тільки енхансери більше не функціонують, відключається транскрипція генів стовбурових клітин, вимикаючи відповідну операційну систему. Коли це відбувається, інші механізми включають нову операційну систему клітини. Це свідчить про критичну роль LSD1 в диференціації клітин. Ензим виводить з ладу енхансери стовбурових клітин, що дозволяє новій клітині функціонувати в межах параметрів нової операційної системи.

Незважаючи на те, що в цій роботі основну увагу зосереджено на функціонуванні од-

ного ензиму в нормальних клітинах, учені вбачають у ній ширші наслідки. LSD1 належить до класу молекул, що регулюють як активність генів, так і структури хромосом. Тому результати, отримані для LSD1, можуть дати відповідь на питання, як діють відповідні регулятори. Крім того, знаючи, як працює механізм у нормальних клітинах, можна чітко уявити, що ж може відбутися в аномальних клітинах.

Одержані результати можуть наблизити вчених до розуміння дефектних операційних систем при таких захворюваннях, як, наприклад, онкологічні. А це може дати змогу розглянути під новим кутом зору результати розроблення лікарських засобів для цих захворювань.

Що трапляється з клітиною, коли LSD1 перестає функціонувати, вчені не перевіряли, але можна припустити, що дослідження в цьому напрямі зможуть з'ясувати природу низки складних захворювань, пов'язаних з порушенням онтогенезу.

Джерело:

http://www.wi.mit.edu/news/archives/2012/ry_0201.html

Виявлено новий ген епілепсії у собак

Новий ген епілепсії, зокрема ідіопатичної, виявлено в 37-й хромосомі бельгійської вівчарки. Дослідження, проведені групою вчених з Університету Гельсінкі і науково-дослідного центру Folkhdsan під керівництвом професора Ханеса Лохі (Hannes Lohi), відкриває нові можливості для розуміння генетичного фону (спадковості) найпоширеніших видів епілепсії собак. Це дослідження також може допомогти зрозуміти загальні проблеми, пов'язані із захворюванням на епілепсію у людей.

Результати цих досліджень нещодавно опубліковано в науковому журналі *PLoS ONE*.

На певному етапі життя захворювання на епілепсію вражає від 1 до 5% людства. Воно охоплює низку синдромів, причини і прогноз яких істотно розрізняються. Ґрунтуючись на основних механізмах перебігу епілепсії, її поділяють на генетичну (ідіопатичну), структурну/метаболичну (симптоматичну) та епілепсію, що виникла з невідомих причин. Симптоматична епілепсія виявляється



Бельгійські вівчарки
(фото: © Cerae / Fotolia)

у видимих зовнішніх або структурних змінах, тоді як ідіопатична зумовлена сильним генетичним фоном. Загальний показник захворюваності серед різних епілептичних нападів, що повторюються і діляться відповідно до міжнародної класифікації на дві основні групи — вогнищеві й генералізовані судоми, — ґрунтується на клінічних симптомах і результатах досліджень. Близько двох третин нападів у дорослих людей мають вогнищевий характер і одна третина — генералізований. У дітей і підлітків частіше (близько 50%) спостерігається генералізована форма епілепсії.

Ідентифікація епілептичних генів стосовно процесингу

З'ясовано, що генетичні фактори відіграють певну роль у розвитку епілепсії приблизно у 40% хворих. Вже визначено кілька генів, що впливають на розвиток симптоматичної епілепсії, проте генетичний фон багатфакторної ідіопатичної епілепсії залишається нез'ясованим. У бельгійської вівчарки буває як вогнищева, так і генералізована ідіопатична епілепсія. Дослідницька група професора Ханнеса Лохі спільно з данськими, шведськими і американськими дослідниками, що співпрацюють у рамках проекту ЄС, зробили великий прорив у напрямі цих досліджень і виявили хромосомну ділянку, пов'язану з найбільш поширеною формою епілепсії у собак. Порівнюючи геном хворих на епілепсію собак з геномом контрольної групи здорових собак, вони знайшли генну ділянку в хромосомі 37. Якщо вона була гомозиготною, ризик епілепсії збільшувався в сім разів. Окрім того, результати дослідження показали, що є й інші, ще невідомі, генетичні фактори ризику цього захворювання.

В ідентифікованих ділянках були різні неврологічні гени-«кандидати» для лікування епілепсії, і подальші дослідження було спрямовано на виявлення конкретних генів, що зумовлюють епілепсію. У виявленій ділянці хромосом раніше не знаходили генів, що провокують захворювання на епілепсію. А тепер було відкрито абсолютно новий ген епілепсії у собак, а можливо, й у людей. Тип епілепсії, виявлений у бельгійської вівчарки, часто трапляється також й у інших порід і, таким чином, це відкриття може виявитись ефективним для розуміння перебігу епілепсії в собак різних порід.

Професор Ханес Лохі, який керував дослідженням, вважає, що існує тільки декілька генів в ідентифікованій ділянці і, на його думку, слід проводити далі ці експерименти, які, можливо, приведуть дослідників до

відкриття конкретного гена епілепсії, що сприятиме кращому розумінню механізмів захворювання і дасть змогу створити нові засоби для його діагностики.

Дослідницька група професора Ханеса Лохі почала розробляти новий проект екстенсивного генетичного секвенування, за якого ідентифікована хромосомна ділянка «прочитуватиметься» методом секвенування. Ідентифікуючи конкретні генні мутації, можна буде виявити ризик захворювання на епілепсію людини, хоча генні мутації можуть траплятись у собак, які ніколи не індукували симптоматичну епілепсію.

Епілепсія серед собак породи бельгійська вівчарка є розповсюдженим явищем

Перший співавтор цієї статті Ейя Сеппала (Eija Seppala) вважає, що ідентифікація відповідної ділянки геному може, ймовірно, виявитись найсильнішим фактором ризику захворювання на епілепсію у бельгійських вівчарок. Тому зусилля вчених спрямовано на вивчення важливого варіанта гена, який спричинює заміну амінокислоти у протеїні. Проте це гомозиготна заміна амінокислоти також спостерігається в однієї п'ятої частини здорових бельгійських вівчарок. З метою виявлення конкретних мутацій для генетичного тестування в цьому локусі та, можливо, в інших хромосомах слід проводити ці дослідження і з потомством. Необхідність генного тестування є вкрай важливою, оскільки майже 20% собак цієї породи хворі на епілепсію.

Попереднє відкриття відповідного гена

Епілепсія є найпоширенішим розладом нервової системи у собак, і десятки порід хворіють на генетичні епілепсії різних типів. Дослідницька група раніше вже визначила перший ген епілепсії для симптоматичної епілепсії, EPM2B, у собак породи мініатюрна жорсткошерста такса, а нещодавно також було виявлено ген LGI2, що асоціюється з перехідною ідіопатичною епілепсією у Lagotto romagnolos. Цій групі дослідників також вдалося відкрити ген симптоматичної епілепсії у тибетського тер'єра. Ханес Лохі зі своєю дослідницькою групою створив у Фінляндії банк ДНК собак, який зараз налічує близько 40 000 зразків від понад 250 різних порід. Банк ДНК відіграє важливу роль у проведенні сучасних досліджень, результати яких буде опубліковано у середині 2012 року.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120323205337.htm>

Відкрито новий пласт генетичної інформації

Прихований і досі не розпізнаний пласт інформації в генетичному коді виявила група вчених з Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (UCSF), використовуючи розроблену в UCSF методику, названу профілізацією рибосоми. Ця методика дає змогу вимірювати активність генів усередині живих клітин, зокрема швидкість, з якою створюються протеїни. Визначаючи швидкість утворення протеїну в бактеріях, вони виявили, що навіть невеликі генетичні зміни можуть мати далекосяжні наслідки. Це справедливо навіть у разі, здавалося б, незначних генетичних змін, відомих як «мутація в неструктурному гені», за яких замінюється одна основа в ДНК без зміни кінцевого продукту гена. На свій подив, учені виявили, що ці зміни можуть уповільнити процес створення протеїну на одну десяту частину від своєї нормальної швидкості або навіть менше.



Томати і мотузок символізують рибосому і матричну РНК — ключові елементи клітин, що переводять генетичний код у протеїни
(фото Gene-Wei Li/UCSF)

Як було описано в журналі *Nature*, швидкість зміни зумовлена інформацією, що міститься в так званих надмірних кодонах — невеликих фрагментах ДНК. Їх назвали «надмірними», тому що раніше вважали, що вони містять швидше дубльовані, а не унікальні програми.

Це відкриття ставить під сумнів півстолітнє тлумачення основних положень молекулярної біології. Воно може також допомогти прискорити промислове виробництво протеїнів, що має вирішальне значення для створення біопалива і біологічних препаратів для лікування багатьох поширених захворювань — від діабету до онкологічних новоутворень.

Джонатан Вайсман з Медичного інституту Говарда Х'юза, дослідник школи UCSF, сказав, що генетичний код вважали надмірним, але надмірні кодони, безумовно, не ідентичні.

Тривалий час ці положення залишалися незрозумілими, але відповідно до отриманих результатів можна зробити припущення, що природа робить вибір між надмірними кодонами, ґрунтуючись на генетичних швидкостях, а також на генетичному сенсі.

Можна привести аналогію з людиною, яка збралася надіслати текстове повідомлення приятелю, який вирішить ввести «NP» — «Немає проблем». Обидва ці позначення означають те ж саме, але перше набирається швидше, ніж друге.

Як рибосома профілює синтез протеїну

Учені давно помітили, що процес синтезу протеїну, необхідного для всіх живих організмів на Землі, не є простим і однорідним, а відбувається ривками. Мабуть, якийсь механізм контролює швидкість, з якою створюються протеїни, але він був невідомий.

Для з'ясування цього механізму Вайсман і Ген-Вей Лі (Gene-Wei Li) з UCSF розробили оригінальну методику аналізу роботи клітини під назвою «профілізація рибосом», яка дозволяє вченим проводити універсальні дослідження на предмет того, які гени в клітині активні та як швидко вони транскрибуються в протеїни.

Рибосомна профілізація визначає активність генів, вводячи в дію клітини певні молекулярні механізми. Типові бактерійні клітини заповнені сотнями тисяч рибосом, а в клітинах людини їх ще більше. Вони відіграють ключову роль у житті, транскрибуючи генетичну інформацію в протеїни. Ізолювання і очищення всього генетичного матеріалу клітини дозволяє вченим вимірювати поточну активність генів та місцезнаходження їх у процесі трансляції.

Дослідники застосували цю методику для вимірювання швидкості синтезу протеїну зі статистичною обробкою всіх генів, які були експресовані в бактерійній клітині.

Вони виявили, що протеїни, отримані з генів, які містять певні послідовності (далі — послідовності Шайн-Дальгарно — Shine-Dalgarno), синтезувалися повільніше, ніж ідентичні протеїни з генів з різними, але в надмірній кількості кодонами. Вони показали, що можна ввести паузу в створення протеїну, вводячи такі послідовності в гени.

Учені висловили припущення, що припинення процесу є частиною механізму регулювання, який забезпечує належну перевірку, і таким чином клітини не синтезують протеїни в невідповідний час або за неприпустимого надлишку.

Праймер на кодонах ДНК

Усе життя на Землі залежить від зберігання генетичної інформації в ДНК (або у разі деяких вірусів, РНК) і від експресії цієї ДНК в протеїни для побудови компонентів клітин та передачі всієї генетичної інформації.

Кожна жива клітина в тканині усередині будь-якого організму на Землі постійно експресує гени і транслює їх у протеїни — від нашого народження до останніх днів життя. Значна кількість енергії, яку ми використовуємо як паливо, не більш ніж цей фундаментальний процес.

Генетичний код — це загалом універсальний набір інформації для трансляції РНК в протеїни. Гени ДНК складаються з чотирьох типів молекул, відомих як основи або нуклеотиди (найчастіше позначені чотирма буквами — А, G, T і C). Однак протеїнами є послідовності з 20 різних амінокислот.

Для кодування всіх 20 амінокислот необхідно, щоб генетичний код генів прочитувався трьома буквами в ДНК у конкретний момент часу для кожної з амінокислот у протеїні. Ця трійка букв ДНК називається кодоном. Але оскільки існує 64 можливих способи розташувати разом три нуклеотиди в ДНК, а в житті використовується тільки 20 амінокислот, то число кодонів перевищує потрібну їх кількість. Таким чином, деякі з цих 64 кодонів закодовані для однієї й тієї самої амінокислоти.

Учені знають про цю надмірність вже упродовж 50 років, але останніми роками розшифровують дедалі більше геномів і дійшли висновку, що не всі надлишкові кодони однакові.

Багато організмів віддають явну перевагу одному типу кодону порівняно з іншим, хоча кінцевий результат однаковий. Стає очевидним: ті чи інші організми, як показали результати секвенування геному ряду видів, чомусь вважають за доцільне використовувати у своєму спадковому коді один кодон замість іншого, хоча результат у плані синтезу протеїнів начебто один і той самий.

Відкритий механізм, зокрема спосіб поставлення трансляції на паузу, вчені вважають важливим винаходом еволюції, що дає змогу клітині уникати синтезу речовин в невідповідний час або в неправильній кількості.

Результати роботи опубліковані в журналі *Nature*.

Джерело:

<http://esciencenews.com/articles/2012/03/28/new.layer.genetic.information.discovered>

Учені не припиняють пошук нових способів лікування онкозахворювань

Запропоновано новий підхід до лікування раку: вчені разом з фармацевтами збрали наявні знання про генетичні варіації, що спричинюють той чи інший тип раку, а та-

кож про їхню чутливість до можливих терапевтичних засобів і створили відповідну загальнодоступну базу.

Мета досліджень лікування раку — ідентифікувати мішень, яку потрібно вразити для перемоги над хворобою, й підібрати потрібні ліки, що впливають саме на цю мішень. Проте до того, як будуть розроблені такі «персоналізовані» ліки, належить пройти великий шлях. Необхідні точні знання про генетичні варіації, що зумовлюють той або інший тип раку, а також про їхню чутливість до терапевтичних засобів. А для цього потрібно об'єднати зусилля всіх дослідників для створення загальнодоступної бази отриманої інформації.

Певних успіхів на цьому шляху вже досягнуто: відразу дві роботи здійснено вченими у співпраці з представниками фармацевтичної промисловості.

Учені з Гарвардського університету і Массачусетського технологічного інституту разом з компанією «Новартіс» репрезентували перші результати роботи над загальнодоступним ресурсом, який об'єднує дані про геном раку і дані про передбачувані ефективні ліки. Ця інформація може не тільки слугувати підґрунтям для розроблення нових методів лікування, але й поліпшити існуючі відповідні технології.

Професор Медичної школи при Гарвардському університеті Льові Гарауей, один з авторів статті в журналі *Nature*, повідомив, що Енциклопедія клітинних ліній раку (Cancer Cell Line Encyclopedia) стане доклінічним джерелом, яке спрямовуватиме клінічні випробування в необхідному напрямку. Енциклопедія об'єднує дані про експресію генів у певній хромосомі й секвенування геному для майже тисячі клітинних ліній раку людини, а також повний фармакологічний профіль 24 протиракових препаратів з описом їхньої дії на майже половину зазначених клітинних ліній. Зараз комерційно доступними є близько 1 200 клітинних ліній раку, проте фахівці вибрали 947 найбільш характерних для цієї хвороби.

Однією із сильних сторін енциклопедії є число охоплених клітинних ліній, що дозволяє отримувати достатню статистичну інформацію навіть для рідкісних видів раку.

Клітинні лінії — це клітини злоякісної пухлини, які було відібрано з хворої тканини пацієнта і культивовано в лабораторії. У певних умовах вони можуть розмножуватися нескінченно. Це «майже безсмертя» є корисним для проведення повторних експериментів, проте завжди існує ризик, що

клітини в новому поколінні вже зміняться порівняно з узятими з пухлини, оскільки будуть позбавлені звичного оточення.

Аби уникнути цього, в енциклопедію було включено тільки ті клітинні лінії, для яких встановлено, що кожне покоління достатньою мірою повторює попереднє.

Для цих клітин було узагальнено й систематизовано близько 50 тис. молекулярних і генетичних маркерів. Із них виділили чинники, за допомогою яких вдавалося передбачати чутливість пухлини до певних препаратів. Відповідність кожного з них потім підтвердили на всій вибірці. Виходячи з цього теоретично припустили існування ліків, які будуть ефективні для нових типів раку, лікування яких поки ще не відпрацьовано.

Наприклад, низка форм раку характеризується мутацією у гені RAS, який активує важливі для росту пухлини сигнальні шляхи. Деякі види раку, включаючи низку меланом, можна лікувати, блокуючи протеїн MEK, який також бере участь у цих сигнальних шляхах. Узагальнення даних, зроблене в енциклопедії, дало змогу дослідникам виділити близько 40 клітинних ліній, що несуть цю мутацію, і перевірити, чи діють на них препарати, які інгібують MEK. Деякі з них якраз зараз проходять клінічні випробування.

Дослідники також виявили, що клітини пухлини, чутливі до інгібіторів MEK, відзначаються високими рівнями рецептора ANR. Таким чином, за рівнем цього рецептора можна визначати чутливість конкретної форми пухлини до інгібіторів MEK. Озброєні цими знаннями з енциклопедії, вчені краще розуміють, які пухлини найімовірніше будуть чутливі до конкретних ліків ще до початку відповідних клінічних випробувань. Тому для випробувань можна підбирати пацієнтів не довільно, а на основі молекулярних і генетичних особливостей їх хвороби. Маючи у своєму розпорядженні ці дані, вчені матимуть значно більше шансів розробити успішні ліки, ніж за традиційного «випадкового» пошуку, коли ліки випробовують на широкому колі пацієнтів з розвиненим раком без урахування генетичного профілю хвороби.

Узагальнення даних дозволило знайти нові маркери чутливості різних форм раку до інших вже існуючих видів хіміотерапії.

Автори енциклопедії (вона має бути багатотомною) наголошують, що це — лише вершина айсберга. Підключивши алгоритми моделювання передбачення і більші масиви даних, можна отримати величезну кількість

корисної інформації. Можливо, ці роботи стануть самостійною галуззю науки.

Автори іншої роботи, опублікованої в *Nature*, дослідивши понад 600 клітинних ліній для 130 препаратів, виявили, що зміни геному, пов'язані із саркомою Юїнга (рідкісна форма раку, яка виявляється з дитинства), реагують на групу фармакологічних агентів — інгібіторів PARP. Таким чином, ці агенти можуть бути корисні в лікуванні саркоми Юїнга.

Обидва ці дослідження дозволяють глибше проаналізувати генетичну схильність людини до раку.

Дані роботи, опубліковані в *Nature*, є одним з нових підходів до лікування злоякісних пухлин.

Джерело:

[http://www.genex.ua/site/page.php?lang=RU
&id_part=136&id_news=456](http://www.genex.ua/site/page.php?lang=RU&id_part=136&id_news=456)

Нейросфери зі стовбурових клітин для регенерації периферичних нервів

Незважаючи на безліч досліджень можливостей терапевтичного використання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК), що здійснюються останніми роками, їх потенціал для регенерації ушкоджених периферичних нервів ще до кінця не з'ясовано.

Японські вчені з Osaka City University відновлювали розриви периферичних нервів, заповнюючи дефект тканинноінженерним «провідником» з біорозкладного матеріалу, на основі отриманих з ІПСК нейросфер. Роботу виконано на мишах.

Отримані з мишачих ІПСК вторинні нейросфери висівали на поверхню провідників (по 4 млн. клітин на кожен) і протягом 14 днів вирощували в тривимірній культурі. Потім їх імплантували мишам замість видалених 5-міліметрових ділянок сидничого нерва. Мишам контрольної групи в такі самі розриви імплантували провідник, що не засіває клітини.

Через 4, 8 і 12 тижнів відновлення чутливих і рухових функцій у мишей в групі ІПСК було значно кращим. Гістологічний аналіз показав, що через 12 тижнів в обох групах структура нервового провідника залишалася стабільною, в ньому спостерігалось проростання і регенерація аксонів з неушкодженої ділянки нерва. Таким чином, у дослідженні показано, що біодеградуючий нервовий провідник, що засівається отриманими з ІПСК нейросферами і культивованим

в тривимірних умовах протягом 2 тижнів, забезпечує регенерацію і функціональне відновлення периферичного нерва *in vivo*.

Запропонований метод створення тканинноінженерного імпланту в майбутньому може набути клінічного застосування для лікування ушкоджень периферичних нервів.

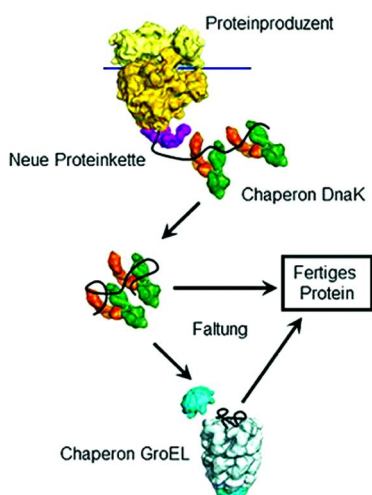
Джерело:

<http://www.stemcells.ru/news-952>

Шаперони: вчені з Інституту Макса Планка визначили ключову роль з'єднання протеїну

Протеїни — це молекулярні будівельні одиниці та робочі структури будь-якої клітини. Вони залучені практично у всі біологічні процеси. Для того, щоб брати участь у таких процесах, вони мають бути укладені певним чином у складні тривимірні структури. Учені з Інституту біохімії Макса Планка (MPIB), Німеччина, проаналізували поведінку одного з ключових протеїнів цього процесу: молекулярного шаперона DnaK. Ульріх Гартл (Ulrich Hartl), директор MPIB, зазначив, що дослідження цих механізмів становить великий інтерес для розшифрування механізмів багатьох захворювань, зокрема хвороб Альцгеймера і Паркінсона, за яких з'єднання молекули спотворено. Роботу дослідників опубліковано в *Cell Reports*.

Учені з MPIB вже дослідили організаційну структуру цієї мережі в бактерії кишкової палички. Використовуючи протеомний аналіз, вони показали, наскільки складно взаємодіють шаперони в процесі складання.



Шаперон DnaK зв'язується з новими протеїнами і забезпечує їх складання. Протеїни, які він не може зв'язати, DnaK транспортує на GROEL
(© MPI of Biochemistry)

Група Ульріха Гартла визначила, що Hsp70 — це протеїн DnaK, який є ключовим компонентом у цьому процесі і діє як своєрідна поворотна платформа. DnaK зв'язується приблизно із 700 різними протеїновими ланцюжками, відразу як тільки вони синтезуються. Більш того, DnaK сприяє складанню більшої частини цих протеїнових ланцюжків. Ті молекули, які йому не вдається скласти, потрапляють під дію іншого шаперона, бочкоподібного GROEL, який є спеціалізованим комплексом складання. Він формує наноклітини, в які на деякий час потрапляють одноланцюгові протеїни і може укладатися, не зазнаючи впливу зовнішніх чинників.

Учені також досліджували, що відбувається за порушення нормального функціонування мережі шаперонів. Наприклад, коли GROEL видаляється з клітини, протеїни, за складання яких він відповідає, акумулюються на DnaK, і потім транспортуються до протеаз, де відбувається їх руйнування. Створюється враження, що DnaK «розуміє», що приєднані протеїнові ланцюги ніколи не зможуть дозріти до функціонально корисних молекул. Аналогічні, але ще складніші мережі шаперонів контролюють протеом клітин людини. Розуміння цих реакцій становить великий інтерес для розуміння багатьох нейродегенеративних захворювань, за яких не відбувається процес складання певних протеїнів.

Джерело:

<http://www.sciguru.com/newsitem/13144/dance-chaperones-Max-Planck-scientists-identify-key-player-protein-folding>

Аналіз сигналів декількох біомаркерів — цінний інструмент для діагностики і моніторингу лікування захворювання на депресію

Первинна оцінка аналізу крові для діагностики клінічної депресії показує, що він може стати корисним інструментом для лікування. У статті, опублікованій в журналі *Molecular Psychiatry*, група учених з Массачусетського госпіталю (Massachusetts General Hospital — MGH) повідомили про те, що розроблений ними біохімічний тест дозволяє з високою точністю визначати клінічну депресію за сигналами дев'яти біомаркерів, пов'язаних із запаленням, реакцією на стрес та іншими важливими фізіологічними процесами, і з великою

точністю діагностувати пацієнтів, хворих на депресію, на тлі контрольної групи учасників; при цьому не було отримано істотних помилково-позитивних результатів.



«Чому в мене депресія?»
(фото Марко Bellucci)

Професор Джордж Папакостас (George Papakostas) з відділення психіатрії MGH, під керівництвом якого проводили ці дослідження, і співавтор доповіді повідомив, що традиційно діагноз депресії та інших психічних розладів ставиться зі слів самих пацієнтів, проте точність його значною мірою залежить від досвіду і можливостей проведення клінічної оцінки. Додавання ж об'єктивних біологічних тестів може підвищити точність діагностики, а також допомогти розібратися з відповідями окремих пацієнтів щодо результатів лікування.

Автори дослідження зазначають, що неодноразово спрямовували свої зусилля на розроблення методу діагностики депресії лише за аналізом крові або сечі. Проте він не мав успіху, оскільки не володів достатньою чутливістю, здатністю враховувати умови проведення випробування, технічний стан або специфіку тестування, аби виключити ці чинники. Біологія депресії показує, що в пе-

риферичному кровообігу є ряд вельми складних взаємодій між мозком і біомаркерами. Враховуючи складність і мінливість цих видів захворювань та використовуваних для різних пацієнтів біомаркерів, неважко зрозуміти, чому підходи, за яких враховується тільки один чинник, не дають достатньої впевненості в правильності клінічної діагностики.

В експериментальній перевірці методу брали участь 36 хворих з тяжкою депресією, і для 33 з них було проведено біохімічний тест, що підтвердив діагноз. Для порівняння: із 43 здорових людей всього у восьми пацієнтів біохімічні показники відповідали «депресивним» значенням. Сумарний параметр, визначений у результаті комплексного аналізу за 9 біомаркерами, виражали за допомогою 100-бальної шкали; у депресивних хворих його значення становило в середньому 85, у здорових людей — 33. Після додаткової перевірки серії тестів учені дійшли висновку, що метод працює: з його допомогою можна діагностувати клінічну депресію з 80-відсотковою точністю і 90-відсотковою чутливістю.

Для спостереження за станом психоневрологічних хворих зазвичай послуговуються психологічними опитувальниками; вони, можливо, дають достовірну інформацію, але й тільки. А ось за допомогою біохімічних методів можна буде з максимальною точністю визначати поточний стан пацієнта, а також підбирати і коректувати схему лікування.

Джерело:

<http://www.massgeneral.org/about/pressrelease.aspx?id=1433>

*Матеріал підготувала
О. С. Виноградова*