

Потенційний метод контролю процесу ожиріння

Як потенційний метод контролю ожиріння запропоновано вживання червоного вина та фруктів, які можуть блокувати утворення жирових клітин. Згідно з дослідженням, проведеним фахівцями Університету Пердью (Purdue University), сполука, виявлена в червоному вині, винограді та інших фруктах, що за структурою подібна до ресвератролу, здатна блокувати процеси розвитку жирових клітин, уможливаючи здійснення потенційного контролю за ожирінням.



Сполука, яку виявлено в червоному вині, винограді та інших фруктах, здатна блокувати процеси росту і розвитку жирових клітин, що уможливує застосування потенційних методів контролю ожиріння (фото: © OlgaLIS / Fotolia)

У публікації в журналі *Biological Chemistry*, авторами якої є Кі-Хонг Кім (Kee-Hong Kim), доцент кафедри харчової біотехнології, та Юнг Еон Квон (Jung Yeon Kwon), аспірант лабораторії Кіма, повідомляється, що сполука пайсатанол (piceatannol) блокує ріст і розвиток незрілих жирових клітин. Ця сполука, подібна за структурою до ресвератролу, що його виявлено в червоному вині, винограді й арахісі, може бути ефективною в боротьбі з онкозахворюваннями, хворобами серця та нейродегенеративними порушеннями. Пайсатанол міг би стати дійовим засобом у боротьбі й з ожирінням. Після вживання зазначених продуктів ресвератрол перетворюється в організмі людей на пайсатанол. Кім вважає, що він фактично змінює терміни експресії, функції відповідного гена і дію інсуліну під час ліпогенезу – процесу, у ході якого клітини жиру на ранній стадії стають зрілими жировими клітинами. У присутності пайсатанолу

відбувається затримка чи навіть повне гальмування ліпогенезу.

Протягом 10 днів або більше незрілі жирові клітини, так звані преадипоцити, проходять кілька етапів розвитку, перш ніж стати зрілими жировими клітинами, або адипоцитами. Ці клітини-попередники, навіть якщо вони не накопичували ліпіди, можуть потенційно перетворитися на жирові клітини. Учені вважають, що ліпогенез є важливою молекулярною мішенню, що здатна затримати або запобігти накопиченню жиру клітинами і, можливо, жировому збільшенню маси тіла. Кім виявив, що на першому етапі ліпогенезу пайсатанол зв'язується з рецепторами інсуліну незрілих жирових клітин, блокуючи здатність інсуліну контролювати клітинний цикл, і активує гени, які на подальших стадіях беруть участь у формуванні жирових клітин. По суті він блокує шляхи, необхідні для дозрівання і росту незрілих жирових клітин. Пайсатанол є однією з декількох біологічно активних сполук, вивченням яких займаються в лабораторії Кіма. Виявлено, що він присутній у різних кількостях в насінні і шкірці винограду червоних сортів, а також у чорниці, маракуї та інших фруктах. Кім має намір підтвердити висновки, зроблені на основі використання системи культури клітин із застосуванням моделі ожиріння тварин. Його майбутню роботу також буде присвячено пошуку методів захисту пайсатанолу, унаслідок чого його високі концентрації в крові можуть зупинити ліпогенез або накопичення жиру в організмі. Дослідження з підвищення стабільності та розчинності пайсатанолу з метою отримання біологічного ефекту тривають.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120404125355.htm>

Запропоновано новий підхід до лікування раку.

Учені не припиняють розроблення нових методів лікування онкозахворювань

Учені-біологи разом із фармацевтами зібрали наявні відомості про генетичні варіації, що спричиняють той чи інший тип раку, а також про їхню чутливість до можливих терапевтичних засобів і створили

загальнодоступну базу даних. Мета досліджень лікування раку — ідентифікувати відповідні мішені й підібрати потрібні ліки, що здатні впливати саме на ці мішені. Однак до того, як буде розроблено такі «персоніфіковані» ліки, належить пройти великий шлях. Передусім необхідні точні знання про зазначені генетичні варіації. А для цього потрібно об'єднати зусилля всіх дослідників, створивши загальнодоступну базу вже отриманої інформації.

Відразу дві роботи у цьому напрямі здійснено вченими у співпраці з представниками фармацевтичної промисловості. Вчені з Гарвардського університету і Массачусетського технологічного інституту разом з компанією «Новартіс» репрезентували перші підсумки роботи над загальнодоступним ресурсом, який об'єднуватиме дані про геном онкоклетин і передбачувані результати створення ефективних ліків. Ця інформація може бути корисною не тільки для розроблення нових методів лікування, але й для поліпшення існуючих технологій.

Професор Гарвардської медичної школи Леві Гаррауей, один з провідних авторів статті в журналі *Nature*, повідомив, що створювана Енциклопедія клітинних ліній раку (*Cancer Cell Line Encyclopedia*) стане доклінічним джерелом, здатним визначати напрями клінічних випробувань. Енциклопедія об'єднає дані щодо експресії генів, номери хромосом і секвенування геному для майже 1 000 клітинних ліній раку людини, а також дасть повний фармакологічний профіль 24 протиракових препаратів і опис їхньої дії на майже половину вивчених клітинних ліній. Зараз комерційно доступними є близько 1 200 клітинних ліній раку, однак фахівці вибрали 947 найбільш характерних для цієї хвороби. Одна із сильних сторін енциклопедії — кількість використаних клітинних ліній. Це уможливило одержання статистичної інформації достатнього обсягу навіть для рідкісних видів раку.

Клітинні лінії — це клітини злоякісної пухлини, які були відібрано з тканини пацієнта і культивовано в лабораторії. За певних умов вони можуть нескінченно розмножуватися. Це «майже безсмертя» є корисним для проведення повторних експериментів, проте завжди існує ризик, що клітини в новому поколінні зміняться порівняно з узятими з пухлини, оскільки будуть позбавлені звичного оточення. Аби уникнути цього, до енциклопедії було включено тільки ті клітинні лінії, для яких було показано, що кожне покоління достатньою

мірою повторює попереднє. Для цих клітин було узагальнено і систематизовано близько 50 тис. молекулярних і генетичних маркерів. Із них виділили фактори, за допомогою яких вдавалося передбачати чутливість пухлини до відповідних препаратів. Ефективність кожного з них потім підтвердили на всій вибірці. На цій основі було теоретично розроблено ліки, які мають бути ефективними для нових типів раку, лікування яких досі ще не відпрацьовано. Наприклад, деякі пухлини характеризуються мутацією в гені *RAS*, який активує важливі сигнальні шляхи для росту. Певні види таких пухлин, зокрема й меланоми, можна лікувати, блокуючи протеїн MEK, що також бере участь у цих сигнальних шляхах. Узагальнення даних, здійснене в енциклопедії, дало змогу дослідникам виділити близько 40 клітинних ліній, що несуть відповідну мутацію, і перевірити, чи діють на них препарати, які інгібують MEK. Деякі з них проходять на цей час клінічні випробування. Дослідники виявили, що ракові клітини, чутливі до інгібіторів MEK, відзначаються високими рівнями рецептора АНР. Таким чином, за рівнем цього рецептора можна визначати чутливість конкретної пухлини до інгібіторів MEK. Озброєні знаннями з енциклопедії, вчені ще до початку клінічних випробувань зможуть краще зрозуміти, які пухлини найбільш імовірно будуть чутливі до кожного конкретного типу ліків. Відповідно для цих випробувань можна підбирати пацієнтів не випадковим чином, а на основі молекулярних і генетичних особливостей їхньої хвороби. Володіючи цими початковими даними, вчені матимуть значно більше шансів розробити ефективні ліки, ніж за традиційного «випадкового» пошуку, коли ліки випробовують на широкому колі пацієнтів з розвиненим раком без урахування генетичного профілю хвороби. Узагальнення одержаних даних дозволило знайти нові маркери чутливості різних форм раку до вже існуючих видів хіміотерапії. Автори енциклопедії наголошують, що не обмежаться лише першим томом: за ним будуть створені й інші.

Вони вважають, що це — лише «вершина айсберга». Підключивши алгоритми передбачуваного моделювання та ширші масиви даних, можна отримати величезну кількість корисної інформації. Можливо, ці роботи стануть самостійною галуззю онкології.

Автори іншої роботи, опублікованої в *Nature*, досліджували дію 130 препаратів більш ніж на 600 клітинних ліній. Вони

виявили, що зміни геному, пов'язані із саркомою Юїнга (рідкісна форма раку, що виявляється з дитинства), реагують на групу фармакологічних агентів — інгібіторів PARP. Таким чином, ці агенти можуть бути корисні в лікуванні саркоми Юїнга.

Обидва ці дослідження дають змогу наблизитися до розкриття генетичної схильності людини до онкологічних захворювань.

Таким чином, результати роботи, опубліковані в *Nature*, можна вважати одним із нових підходів до лікування раку.

Джерело:

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

На порозі великого прориву в процесі створення ліків

Нова методика, розроблена вченими з Університету Флориди (Florida State University, США), дасть змогу істотно знизити вартість розроблення нових лікарських препаратів, що уможливить підвищення якості медичного обслуговування онкологічних хворих, які отримують персоналізовані методи лікування хімотерапією. Деталі роботи викладено Стівеном Ленхертом (Steven Lenhert) у нещодавній публікації в журналі *Biomaterials* під назвою: «Ліпідні багатопарові мікрочипи для ліпосомальної доставки і скринінгу лікарських засобів *in vitro*» (Lipid multilayer microarrays for *in vitro* liposomal drug delivery and screening).

На сьогодні онкологічним хворим призначають хімотерапію на підставі узагальнених накопичених даних про те, який курс терапії був найбільш ефективним для пацієнтів з таким самим типом онкологічних захворювань. Це пояснюється тим, що лікарні не володіють технологіями, що дозволяють їм тестувати тисячі різних комбінацій хімотерапевтичних препаратів на одному пацієнтові. Метод, розроблений вченими під керівництвом професора Ленхерта, дасть їм таку можливість і зробить терапію дійсно персоналізованою і набагато більш результативною.

Лікування онкохворих зазвичай є високовартісним. Наукова група Ленхерта розробила мініатюрний чип для тестування сотень тисяч сполук на різних клітинних культурах у процесі, відомому як високопродуктивний скринінг. Такий процес потребує великих витрат на устаткування і роботу силу, хоча лише невелика частина розроблених речовин може дійти до наступ-

ного етапу тестування. Методика Ленхерта дозволяє мініатюризувати процес за допомогою відтворення (друку) досліджуваних зразків препаратів на одній скляній поверхні чипу і наступного тестування їх на клітинній культурі з використанням інноваційної технології за участю ліпосомальних мікрочипів. При цьому досліджувані препарати упаковано в ліпідні краплі на поверхні чипу. Застосування у фармацевтичній промисловості нової технології дасть змогу здешевити існуючий дорогий процес розроблення препаратів у тисячі разів, створивши потенціал для персоналізованого лікування раку, отримання дешевих ліків і надання більш доступної і якісної медичної допомоги.

Ленхерт вражений тим, що на першому етапі розроблення нових лікарських засобів, у добу мініатюризації, ще й досі застосовують величезну кількість роботів та іншого устаткування для тестування лікарських препаратів. Це можна порівняти із ситуацією використання комп'ютерів, коли вони тільки з'явилися, і для вирішення навіть простих завдань потрібно було багато громіздкого обладнання.

Ленхерт продемонстрував переваги нанотехнології на клітинних культурах, вирощених в університетських лабораторіях. Його дослідницька група на цей час працює над доведенням своїх технологій до більш високого рівня, необхідного для вирішення завдань персоналізованої медицини, коли чип можна буде використовувати з метою аналізу біопсії ракової пухлини пацієнтів. Виконавши аналіз, лікар зможе визначити, які препарати будуть ефективні для конкретного пацієнта. Очікують, що залежно від фінансування ця технологія може бути комерційно доступною вже через два роки. Зараз наукова група Ленхерта працює над збільшенням продуктивності методу.

Джерело:

<http://www.nanowerk.com/news/newsid=24601.php>

Учені виявили найбільш токсичний з відомих видів пріонових протеїнів

Учені з Дослідницького інституту Скриппса (Scripps Research Institute), шт. Флорида, виявили, що одиничний протеїн пріона спричинює загибель нейронів, аналогічно тому, як це спостерігається в разі захворювання на коров'ячий сказ, але він, як мінімум, у 10 разів більш токсичний порівняно з іншими видами пріонів.

Ця одинична токсична молекула, або мономер, «кидає виклик» існуючій концепції, згідно з якою ушкодження нейронів пов'язано з токсичністю пріонових протеїнових сполук — олігомерів.



Зображення молекули пріона
(<http://sci-lib.com/article1396.html>)

Результати цього дослідження нещодавно опубліковано в онлайн-випуску журналу *Proceedings of the National Academy of Science*.

Професор Інституту Скріппса Корін Ласмзас (Corinne Lasmuzas), керівник цього дослідження, повідомила, що після того як було встановлено, що одинична молекула є найбільш токсичним видом пріонових протеїнів, було відкрито нову сторінку в розумінні того, як відбувається пріоніндукована нейродегенерація. За її словами, вчені навіть не могли припустити, що їм вдасться так чітко спостерігати загибель нейронів унаслідок токсичної дії мономера, що зазвичай відбувається за цієї патології. Тепер вони отримали потужний інструмент для вивчення механізмів нейродегенерації.

У ході проведеного дослідження знову виявлено токсичну форму аномальних протеїнів пріонів — TPrP, що спричинює кілька видів ушкоджень нейронів — від апоптозу (запрограмованої загибелі клітин) до автофагії, самоз'їдання клітинних компонентів, а також «молекулярного підпису», що спостерігається у мозку пріонінфікованих тварин. Це дослідження показало, що найбільш токсична форма пріонового протеїну має конкретну структуру, так звану альфа-спіраль. На додаток до цих результатів отримано можливість глибшого розуміння розвитку деяких пріонних захворювань, таких як коров'ячий сказ, а також рідкісної форми захворювання людини — хвороби Крейтцфельдта-Якоба. До того ж отримані результати дають підстави припустити, що аналогічні нейротоксичні агенти можуть бути залучені в процес розвитку хвороб Альцгеймера і Паркінсона.

У процесі розвитку пріонних захворювань інфекційні пріони (протеїнові інфек-

ційні частини, що складаються тільки з протеїнів) мають здатність відтворюватися, незважаючи на відсутність у них ДНК і РНК. Клітини ссавців під час інфекції пріонних захворювань зазвичай продукують так званий клітинний протеїн пріона, або PrP, при цьому аномальні або неправильно упаковані протеїни перетворюють нормальний протеїн пріонів хазяїна на небезпечну для здоров'я форму.

Ласмезас уточнила, що хвороби пріонової природи подібні до хвороби Альцгеймера та інших захворювань, пов'язаних з неправильним упакуванням протеїну хазяїна. Як повідомляється в *New York Times*, такі захворювання, як хвороба Альцгеймера, нагадують пріонні хвороби тим, що вони передаються від клітини до клітини.

Нове дослідження встановило ще один факт. Дотепер було прийнято вважати, що олігомери протеїнів є токсичними за всіх зазначених захворювань. Але оскільки вперше виявлено, що неправильно складений мономер є високотоксичним, цей факт дає підстави припустити, що він може бути присутній і при захворюваннях, розвиток яких пов'язаний з неправильним упакуванням протеїнових молекул.

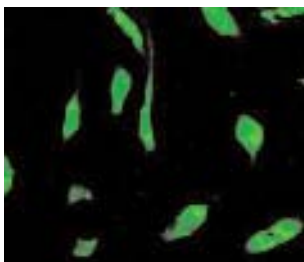
Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/02/120209152814.htm>
і <http://scicasts.com/lifesciences/1873-proteomics/4042-scientists-identify-most-lethal-known-species-of-prion-protein>

Знайдено протеїн, здатний запобігати розвиткові серцево-судинних захворювань

Дослідники з Лондонського університету Королеви Марії (Queen Mary, University of London) та Університету Саррея (University of Surrey) виявили в клітинах кровоносних судин протеїн зі здатністю захищати організм від хімічних сполук, що зумовлюють серцево-судинні захворювання. Результати дослідження, опубліковані в онлайн-випуску журналу *Cardiovascular Research*, показали, що протеїн під назвою PXR (protein pregnane X receptor) активує у клітинах кровоносних судин сигнальні шляхи, спрямовані на детоксикацію небезпечних речовин.

Протеїн PXR є ядерним рецептором, основна функція якого полягає в розпізнаванні чужорідних токсичних речовин та активації експресії генів, відповідальних за синтез протеїнів детоксикації, необхідних



**PXR у виділених клітинах
кровоносних судин людини**
(фото: Queen Mary, University of London)

для видалення цих речовин з організму. PXR належить до суперродини ядерних рецепторів, членами якою є транскрипційні фактори, що характеризуються наявністю ліганд- та ДНК-зв'язувального доменів. PXR може активуватися величезною кількістю ендogenous і екзогенних хімічних сполук, таких як стероїди, антибіотики, жовчні кислоти, протигрибкові препарати. Активація PXR запускає сигнальний каскад, що зумовлює синтез ензиму родини цитохромів P450 — CYP3A4, відповідального за детоксикацію. 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 у крові, який виявився чутливим до багатьох лікарських препаратів і харчових продуктів, і запропонувати конкретні шляхи його застосування. Давно було відомо, що цей протеїн відіграє важливу роль у процесах метаболізму харчових продуктів у печінці, і тому сам собою впливав висновок про те, що протеїн може відігравати важливу роль в захисті організму від серцево-судинних захворювань. Д-р Карен Свейлс (Karen Swales) з Університету Саррея зазначив, що серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у Великобританії, а отже те, що протеїн PXR здатен захистити кровоносні судини, матиме велике значення для профілактики серцево-судинних захворювань. Якщо протеїн PXR виконуватиме аналогічні захисні функції в кровоносних судинах, як і в печінці, то можна припустити, що він захищатиме судини від ушкоджень, спричинених шкідливими хімічними речовинами в крові. Дослідники, використовуючи тканини і кровоносні судини клітин в культурі, з'ясували, що додавання в культуру специфічних лікарських засобів, які активують протеїн PXR, сприяє збільшенню активності метаболізму цих препаратів і активації антиоксидантних ензимних сигнальних шляхів.

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

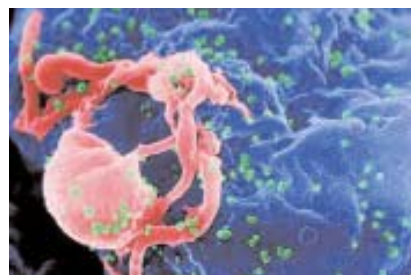
Джерело:

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

Стовбурові клітини, створені за допомогою генної інженерії, знаходять і знищують ВІЛ у мишей

Спираючись на результати проведених досліджень, які дають докази правильності принципу, згідно з яким стовбурові клітини людини, що ведуть боротьбу з ВІЛ, можуть бути генетично модифіковані, група дослідників з Каліфорнійського університету Лос-Анжелісу продемонструвала, що ці клітини дійсно здатні атакувати ВІЛ-інфіковані клітини живого організму. Керівник дослідження Скотт Г. Кітчен (Scott G. Kitchen), професор медицини відділення гематології та онкології Медичної школи Девіда Геффена при Каліфорнійському університеті в Лос-Анжелесі (David Geffen School of Medicine) і член інституту СНІДу при Каліфорнійському університеті (UCLA AIDS Institute), повідомив, що в дослідженні, результати якого опубліковано в журналі *PLoS Pathogens*, вперше на експериментальних моделях показано: створення стовбурових клітин з метою формування імунних клітин, націлених на знищення ВІЛ, є ефективним для інгібування вірусу в тканинах живих організмів.

За прогнозами вчених, це дослідження слугуватиме основою для можливого використання його результатів у боротьбі з ВІЛ-



Вірус імунодефіциту людини — ВІЛ:
зеленим показано вірус СНІДу, що відбруньковується від поверхні культивованих лімфоцитів (фото: С. Goldsmith / public domain)

інфекцією, даючи надію на видалення вірусу з організму інфікованих людей. У попередніх дослідженнях вчені використовували CD8-клітинні цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-клітини «убивці», які допомагають боротися з інфекцією) від ВІЛ-інфікованого індивідууму й ідентифікували молекулу, відому як Т-клітинний рецептор, за допомогою якого Т-клітини можуть розпізнавати і знищувати ВІЛ-інфіковані клітини. Незважаючи на те, що ці Т-лімфоцити здатні знищувати ВІЛ-інфіковані клітини, їх кількості недостатньо для «очищення» всього організму від вірусу. Учені вирішили клонувати рецептор і використовувати його для генетичної модифікації стовбурових клітин крові людини. Потім вони пересадили модифіковані стовбурові клітини в тканину тимусу людини, які згодом було імплантовано мишам, для вивчення реакції в живому організмі. Ці модифіковані стовбурові клітини утворили велику популяцію зрілих, багатфункціональних ВІЛ-специфічних CD8-клітин, які могли цілеспрямовано знищувати клітини, що містять вірусні протеїни. Учені також встановили, що ВІЛ-специфічні рецептори Т-клітин мають підходити кожній людині так само, як і відповідний орган для трансплантації.

У цьому дослідженні вчені аналогічним чином створили стовбурові клітини крові людини і виявили, що вони можуть утворювати зрілі Т-клітини, які здатні знищувати ВІЛ-інфекцію в тих тканинах, де міститься і реплікується вірус. Зроблено це було з використанням сурогатної моделі гуманізованої миші, у якої ВІЛ-інфекція дуже нагадує хворобу і її перебіг у людей.

У серії експериментів на мишах було показано, що через два або шість тижнів після трансплантації модифікованих Т-клітин в крові мишей збільшувалась кількість CD4-Т-клітин «помічників», які, як правило, гинуть під час ВІЛ-інфекції, та зменшувалась кількість ВІЛ. CD4-клітини являють собою білі кров'яні тільця, які є важливою складовою імунної системи і допомагають боротися з інфекціями. Одержані результати показали, що модифіковані клітини здатні розвиватись і мігрувати до органів для продовження там боротьби з інфекцією. Проте вчені відзначають і потенційно слабкі сторони роботи: клітини імунної системи людини відтворюються на більш низькому рівні у «гуманізованих» мишей, ніж це було б у людей, і, як наслідок, імунну систему мишей багато в чому, хоча й не повністю, реконструйовано. А відтак ВІЛ в організмі миші

може мутувати повільніше, ніж в організмі людини. Таким чином, використання численних модифікованих Т-клітинних рецепторів може бути одним зі шляхів протидії внесенню генетично мінливих ВІЛ. На думку Кітчен, це перший крок до розроблення більш активного підходу до виправлення дефектів Т-клітинної відповіді людини, за рахунок якої вірус ВІЛ є стійким.

Наразі вчені планують розпочати створення Т-клітинних рецепторів, орієнтованих на різні ділянки ВІЛ, які можна буде застосовувати до більш генетично відповідних індивідуумів.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120412182253.htm>

Нові успіхи в розумінні розвитку онкологічних захворювань

Вчені з Дослідницького інституту лікарні де-Мар (ІМІМ) виявили невідому функцію протеїну LOXL2 у клітинному ядрі. Вони також описали нову хімічну реакцію цього протеїну з гістоном H3, що бере участь у сайленсингу генів, що може призвести до розвитку раку молочної залози, гортані, легенів і шкіри. Результати нового дослідження, що їх опубліковано в журналі *Molecular Cell*, є важливим кроком уперед в описі еволюції пухлини і відкривають можливості для розроблення нових методів лікування. Дія LOXL2 на внутрішньоклітинному рівні та взаємодія з гістоном H3 стимулюють ріст пухлини. Той факт, що протеїн LOXL2 є ензимом і надмірно експресується у багатьох типах пухлин, робить цей протеїн зручною терапевтичною мішенню для ліків. Тепер, коли стало відомо, як працює LOXL2, з'явилася можливість продовжувати розроблення хімічних інгібіторів, які нейтралізують його активність.

У попередніх дослідженнях було виявлено позаклітинну функцію протеїну LOXL2, і зараз цей протеїн вивчають як можливу терапевтичну мішень для запобігання утворенню метастазів при деяких видах ракових пухлин. Окрім того, у новому дослідженні вперше описано функцію цього протеїну на рівні клітинного ядра. Процес експресії генів у клітинах полягає в перетворенні інформації, закодованої в ДНК, на протеїни, необхідні для здійснення різних функцій в організмі. Виявилось, що молекула ДНК формує певну структуру у процесі взаємодії з особливими протеїнами — гістонами. За

модифікації гістонів структура ДНК також змінюється і в остаточному підсумку здійснюється процес експресії певних генів або, навпаки, відбувається інгібування певної групи генів. У ракових клітинах протеїн LOXL2 модифікує один з гістонів (H3) шляхом елімінації аміногрупи лізину у четвертому положенні. Ці зміни ніколи раніше не було описано. У результаті взаємодії гени гістонів H3 модифікуються LOXL2, що призводить до зупинки їх експресії, перешкоджаючи нормальній поведінці клітини, і починає розвиватися пухлина. Дані, отримані групою Сандри П'єро, є результатом трирічних досліджень, спрямованих на виявлення біохімічних характеристик протеїну LOXL2 і вивчення його ролі в модифікації гістонів H3. Оскільки ці результати описано вперше, отримані дані відкривають безліч напрямів досліджень. Місце взаємодії на геномі протеїну LOXL2 і гістону H3 та можливість існування деяких ензимів, що могли б нейтралізувати його функції — це два питання, які група намагається вирішити найближчим часом.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120412105826.htm>

Секвенування ДНК розкриває механізми схильності до розвитку аутизму внаслідок мутації

Відомо, що аутизм є спадковим захворюванням. Однак на цей час виявлено лише кілька генів та основні генетичні форми аутизму, а отже питання, скільки генів є активними і якою мірою вони впливають на ймовірність розвитку захворювання людини, й досі залишається нез'ясованим.

Нещодавно група вчених під керівництвом фахівців із Broad Institute (США) і Масачусетського головного госпіталю (Massachusetts General Hospital, MGH, USA), а також із шести інших організацій зробила крок у напрямку вирішення цих питань, розпочавши пошук мутацій у частині геному людини, яка кодує відповідні протеїни. Дослідники секвенували частину геному, відому як екзом (exome), у 175 хворих на аутизм та їхніх здорових батьків з метою виявлення single-letter DNA changes, що є тільки у дітей. Їхні результати, поряд з одночасно опублікованими результатами двох інших дослідницьких груп, свідчать про незначну роль, яку відведено для сотень генів у розвиткові аутизму, і точно визначають конк-

ретні гени, які є справжніми факторами ризику. Результати цих досліджень опубліковано в журналі *Nature*. Вчені виявили декілька таких генів.



Фото: iStockphoto / Fernando Regalado

Керівник дослідження Марк Дейлі (Mark Daly), завідувач відділу генетики в MGH, пояснив, що аутизм, як і багато інших спадкових захворювань, виникає внаслідок порушень в роботі багатьох генів, а не одного, як за кістозного фіброзу або хвороби Хантінгтона. Ці гени займають ключові позиції щодо справжньої біологічної причини аутизму, і їхню роль ще не вдалося з'ясувати за допомогою інших наукових досліджень. Аутизм є неврологічним захворюванням, що характеризується відхиленнями в поведінці, спілкуванні і соціальній взаємодії. Порівняно з іншими захворюваннями, розвиток яких зумовлений складним поєднанням генетичних, екологічних та інших факторів, аутизм є суто спадковим захворюванням — ризик його розвитку на 80–90% визначається генетичними порушеннями. Утім, більшість випадків аутизму не можна асоціювати з ідентифікованими мутаціями. Дослідницька група Autism Sequencing Collaborative (AASC), до складу якої увійшли вчені з Broad Institute, MGH, Медичного коледжу Бейлора (Baylor College of Medicine), Медичної школи гори Синай (Mount Sinai School of Medicine), Університету Вандербілта (Vanderbilt University), Університету Пенсильванії (University of Pennsylvania), Університету Карнегі Меллон (Carnegie Mellon University) та Пітсбурзького університету (University of Pittsburgh, США), використовувала метод масового паралельного секвенування для виявлення генів, які впливають на ризик розвитку аутизму. У журналі *Nature* з'явилися повідомлення про аналогічні результати, отримані двома іншими групами дослідників з Єльського університету (Yale University США) і Вашингтонського університету (University of Washington, США). Дослідники з групи AASC зосередили свою увагу на вивченні певної групи мутацій, зокрема, на single-letter mutations, які відсутні в батьківському геномі, однак спонтанно з'являються в геномі дітей — так звані точкові мутації *de novo*.

Хоча ще не з'ясовано, коли виникають ці зміни, такі генетичні мутації, як правило, рідкісні, але вони дуже активно впливають на функціонування генів. Справляючи такий екстремальний вплив, вони можуть бути явними кандидатами на роль генів, що беруть участь у розвитку аутизму. Автор статті, Бенджамін Ніл (Benjamin Neale), який працює в Broad Institute і у відділі генетики в MGH, пояснив, що їхні припущення базувалися на тому, що мутації *de novo* можуть допомогти ідентифікувати гені-кандидати визначення схильності до аутизму набагато точніше, оскільки нову точкову мутацію вважають вкрай важливим доказом того, що мутація і асоційований з нею ген пов'язані з розвитком аутизму.

Вчені виявили, що менше половини досліджених випадків аутизму супроводжувалося точковими мутаціями *de novo*, потенційно порушуючи функцію протеїну. Хоча кількість таких випадків лише трохи перевищувала кількість очікуваних на основі швидкості поширення мутацій серед населення загалом, ці події відбувалися досить рідко, тому їх не можна використовувати для виявлення специфічних генів ризику. На думку Ніла, ці дані свідчать про те, що роль точкових мутацій *de novo* полягає в розвитку аутизму, однак їх не можна вважати достатньою причиною для цього. Іншими словами, більшість випадків аутизму не можна пояснити лише наявністю індивідуальних розладів. Щоб дізнатися більше про ці мутації в генах, в яких їх виявлено, вчені намагалися знайти значущі зв'язки між різними протеїнами, що, зокрема, могло б допомогти виявити важливі біологічні системи та шляхи, які лежать в основі аутизму. Після отримання цих даних Далі, Ніл та його колеги з'ясували, що гени, які мутували, більшою мірою, ніж очікувалося, пов'язані один з одним і з іншими, раніше ідентифікованими генами, що спричиняють розвиток аутизму. Зокрема, показано, що деякі з протеїнів, кодованих цими генами, фізично взаємодіють один з одним. Як ідеться в зазначеній статті, Далі з колегами об'єднали свої дані з опублікованими в *Nature* двома іншими роботами, і запропонували 18 генів-кандидатів, які мають функціональні точкові мутації *de novo*. Беручи до уваги складний характер мутацій, отримані результати дозволили виділити три гени, що найбільше впливають на розвиток захворювання на аутизм: KATNAL2, функція якого невідома; SCN2A, який кодує протеїн головного мозку, що формує натрієві іонні канали,

і CHD8, який регулює транскрипції генів і модифікує хроматин.

З метою перевірки отриманих даних група вчених з AASC провела додаткове секвенування (exome) приблизно 1000 випадків захворювання на аутизм і такої самої кількості здорових людей контрольної групи й отримала переконливі докази, що підтверджують асоціацію двох генів-кандидатів схильності до аутизму — KATNAL2 і CHD8. Разом з тим цим можна пояснити виникнення менше одного відсотка генетичного ризику розвитку аутизму. Дейлі зазначив, що одержані результати наочно демонструють потенціал використання секвенування ДНК для визначення конкретних факторів ризику розвитку аутизму. При цьому було порушено лише незначну частину проблеми, але за спільних зусиль дослідження цих генів розкриють біологічні причини, що лежать в основі розвитку аутизму.

Джерело:

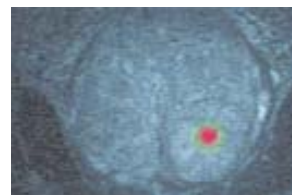
<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120404133658.htm>

Мутація в гені BRCA1 підвищує ймовірність раку простати майже в чотири рази

Чоловікам з групи ризику (особам, які мають родичів з онкозахворюваннями) пропонують пройти генетичні тести, аби виявити, чи мають вони дефектний ген BRCA1, з тим, щоб можна було контролювати їхнє здоров'я з найранішнього віку. Ген, який збільшує шанси розвитку раку молочної залози, також може підвищити ризик захворювання на рак простати у чоловіків.

Як виявилось, наявність дефектної версії гена BRCA1 (breast cancer 1) зумовлює один з 11 випадків розвитку раку у пацієнтів віком до 65 років. Причому цей ген пов'язаний з особливо агресивною формою раку, що робить життєво необхідною ранню діагностику і лікування.

Дослідження було проведено в Інституті ракових досліджень (Institute of Cancer Research) та Королівським фондом гро-



Ген, що збільшує шанси розвитку раку молочної залози, також може підвищити ризик захворювання раком передміхурової залози у чоловіків. Фото: Alamy

мадської охорони здоров'я Марсден (The Royal Marsden NHS Foundation Trust) і результати його опубліковано в *British Journal of Cancer*.

Що стосується раку молочної залози, то BRCA1 підвищує ймовірність розвитку захворювання в 5 разів, тобто у 6 з 10 жінок розвивається рак молочної залози порівняно зі співвідношенням однієї з восьми у здорових жінок. Це призвело до того, що деякі жінки, виявивши у себе генетичну мутацію, мали намір видалити молочну залозу, а не жити з постійним ризиком виникнення раку грудей. BRCA1 також пов'язаний і з розвитком раку яєчників.

Емма Малкольм (Emma Malcolm), виконавчий директор благодійного товариства з лікування передміхурової залози, сказала, що раннє виявлення раку передміхурової залози може значно підвищити шанси на успішне лікування, але на цей час не існує ефективного способу скринінгу цього захворювання. Давно відомий зв'язок між раком грудей і раком простати, і це дослідження підтверджує ймовірність розвитку у чоловіків раку простати у разі успадкування дефектного гена BRCA1. Як тільки тестування генів здійснюватиметься швидше і стане дешевшим, з'явиться можливість ідентифікувати людей з більш високим ризиком онкозахворювань та контролювати їх на ранньому етапі розвитку патології. Автор дослідження професор Рос Іліс (Ros Eeles) з Інституту ракових досліджень підтвердив, що дотепер існували деякі сумніви щодо того, чи підвищують мутації в гені BRCA1 ризик розвитку раку простати. Однак проведені дослідження показали, що чоловіки з раком простати мають один шанс із 200 на наявність змін у цьому гені, а ризик розвитку захворювання у чоловіків з такими змінами в 3,8 рази вищий.

До 65-річного віку ризик розвитку раку простати вже становитиме майже 9%. Головне практичне значення впровадження цих результатів полягає в розробленні препаратів, які орієнтовані на ліквідацію конкретних дефектів у результаті мутації гена BRCA1, і таке досягнення може відкрити широкі можливості для створення цільових лікарських засобів.

У результаті генетичного тестування 886 пацієнтів в чотирьох із них виявлено зміни в генах BRCA1. Трьом із цих чотирьох чоловіків у віці до 65 років було встановлено діагноз рак простати. Вчені вважають, що так само, як і в разі коли серед чоловіків були онкохворі з більш високим ризиком ви-

явлення гена BRCA1, генетичний скринінг хворих з таким діагнозом сприятиме їх лікуванню. Уже створено ліки, що можуть справляти вплив на ген BRCA1.

Результати, отримані іншими дослідниками, показали, що HIFU (високосфокусований ультразвук) може дати відмінний результат, за якого у 9 з 10 чоловіків виявлятимуть рак передміхурової залози на ранній стадії. Після відповідного лікування у більшості чоловіків спостерігалася висока сексуальна активність, і вже через 12 місяців раку в них не було, тимчасом як за традиційної операції або після променевої терапії такий результат був лише в 50% випадків. Рак передміхурової залози є найпоширенішою формою раку, що вражає чоловіків у Великобританії (37 000 випадків щороку). Останні дослідження свідчать, що 7 з 10 осіб зовсім нічого не знають про цю хворобу та її симптоми. Раніше вчені вже виявили мутації в гені HOXB13, які підвищували ймовірність захворювання на рак простати в 20 разів. Однак це явище є відносно рідкісним і трапляється менш ніж у 2% чоловіків з раком простати.

Джерело:

<http://onlinehealthspot.org/breast-cancer-gene-increases-prostate-cancer-risk-four-fold-research/>

Ідентифіковано регулятор нейрональної стовбурової клітини: його відсутність може спричинити дефекти нервової трубки

Дослідники з Медичної школи при Університеті Колорадо (University of Colorado School of Medicine, США) встановили, що відсутність конкретного гена призводить до порушення процесу замикання нервової трубки, тобто до стану, який може стати причиною паралічу або летального кінця. Керівник дослідження, Лі Нісвандер (Lee Niswander), професор педіатрії Медичної школи при Університеті Колорадо, пояснив, що нервова трубка є початком головного і спинного мозку. Дефект у гені mLin41 не дає змоги трубці закритися, оскільки не створюється достатньої кількості попередників нервових клітин. Дослідження було анонсовано на обкладинці журналу *Genes & Development*. Нісвандер і перший автор статті, д-р Джіанфу Чен (Jianfu Chen), зробили це відкриття під час дослідження нейрональних стовбурових клітин мишей.

Вони дійшли висновку, що клітини використовують різні програми самооновлення для підтримання процесів росту і відновлення тканин на різних стадіях ембріонального розвитку. Молекулярні механізми, які контролюють ці програми, залишаються в основному невідомими. На думку д-ра Чена, активність гена *mLin41* пов'язана з малими РНК і регуляторними РНК, які ніколи не досліджували у зв'язку з процесом формування нервової трубки.

Як вважає професор Нісвондер, який також займався дослідженнями в Медичному інституті Говарда Х'юга у Вашингтоні (Howard Hughes Medical Institute, США), результати цих досліджень допомогли з'ясувати питання розвитку нервової трубки. На його думку, ця робота відкриває зовсім інший аспект у розумінні дефектів нервової трубки. Це — новий і значний крок на шляху з'ясування перебігу процесу розвитку патології.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/04/120416130408.htm>

Створено протез сітківки ока, що не потребує джерела живлення

Американські біотехнологи створили прототип штучної сітківки ока, що не потребує системи живлення і працює на енергії інфрачервоного випромінювання, — про це йдеться в статті, опублікованій в журналі *Nature Photonics*.



На сьогодні вчені в усьому світі розробляють кілька видів імплантів, теоретично здатних повернути зір, втрачений унаслідок дегенеративних реакцій. В одних випадках біологи експериментують зі стовбуровими клітинами або окремими клітинами сітківки, в інших — фізики і біотехнологи намагаються пристосувати різні електронні прилади до роботи з мозком людини і тварин. Але дотепер у жодному дослідженні не було досягнуто суттєвих успіхів.

Група вчених під керівництвом Джеймса Лаудіна (James Loudin) зі Стенфордського

університету (США) розробила новий тип електронної сітківки ока, що придатна для отримання зображення високої чіткості і не потребує зовнішнього джерела живлення — основної перешкоди на шляху розвитку подібних технологій. «Наш винахід працює приблизно так само, як сонячні батареї на даху будинку, перетворюючи світло на електричні імпульси. Однак у нашому випадку вони спрямовуються в сітківку як сигнал», — пояснив один з учасників групи Деніел Паланкер (Daniel Palanker). Штучна сітківка ока Лаудіна і його колег становить набір з безлічі мікроскопічних одиничних кремнієвих пластинок, які поєднують світлочутливий елемент, генератор електрики, а також деякі інші елементи. Для роботи цієї сітківки необхідні спеціальні окуляри із вбудованою відеокамерою та кишеньковий комп'ютер, що обробляє зображення. Цей пристрій працює таким чином: камера в окулярах безперервно перетворює світло на порції електронних імпульсів. Кожен «кадр» обробляється на комп'ютері, ділиться на дві половинки (для правого і лівого ока) та передається в інфрачервоні випромінювачі на зворотному боці лінз окулярів. Окуляри випускають короткі імпульси інфрачервоного випромінювання, яке активує фотодатчики на сітківці ока і спонукає їх передавати електричні імпульси, що перетворюють картинку на оптичні нейрони. «Сучасні імпланти дуже громіздкі, і операції зі вставлення всіх необхідних компонентів в око вкрай складні. У нашому випадку хірург має зробити лише один невеликий надріз на сітківці і занурити під неї фоточутливий компонент», — додав Паланкер.

На думку вчених, використання інфрачервоного світла для передачі інформації має дві ключові переваги. По-перше, дає змогу нарощувати потужність імпульсу до дуже високих значень, не викликаючи біль у живих клітинах сітківки, оскільки світлочутливі клітини не реагують на інфрачервоне випромінювання. По-друге, висока потужність випромінювання покращує чіткість зображення в тих випадках, коли нейрони під сітківкою сильно ушкоджені або слабо реагують на електричні імпульси. Вчені перевірили роботу свого винаходу на сітківці ока і нервовій тканині, взятих у зрячих і в сліпих щурів. У цьому експерименті вони прикріплювали фотоелементи до невеликих шматочків сітківки, підключали електроди до прилеглих до неї нейронів і стежили, чи починають вони випускати імпульси за опромінення видимим та інфрачервоним світ-

лом. Як стверджують Лаудін і його колеги, перевірка електронної сітківки завершилася вдало: нейрони, підключені до сітківки як зрячих, так і сліпих щурів, реагували на опромінення фотоелементів інфрачервоним випромінюванням. Надалі дослідники планують продовжити досліди на живих гризунах, а в перспективі спробують повернути зір декільком добровольцям після отримання відповідних дозволів і збільшення фінансування.

Джерело:

<http://www.myudm.ru/node/29054>

Регенеративна медицина здатна відновити цілісний організм миші

Результати трьох незалежних досліджень, проведені на мишах, показали, що можна відновити нормальну функцію тканин волосся, очей і серця.

На початку ХХ ст. ідея відновлення ушкоджених тканин здавалася настільки надуманою, що Томас Хант Морган (Thomas Hunt Morgan), зневірившись, що його дослідження процесів відновлення тканин у дощових черв'яків коли-небудь буде застосовано до людини, полишив цю галузь науки і зайнявся вивченням механізмів спадковості. І хоча в 1933 р. він отримав Нобелівську премію за дослідження ролі хромосом у спадковості, сучасні успіхи регенеративної медицини, можливо, змусили б ученого змінити свою думку.

Результати трьох нещодавно опублікованих робіт доводять, що введення нових клітин в організм миші сприяє заміщенню ушкоджених клітин — чи то волосся, ока чи серця — і допомагають відновити нормальне їх функціонування. Це підтверджує необхідність проведення клінічних випробувань, аби переконатися в тому, чи може бути застосована ця методика для терапії людини.

На думку Робіна Ейлі (Robin Ali), генетика з Університетського коледжу в Лондоні, який очолював дослідження очей, клітини можна вирощувати в чашці Петрі, однак не варто вважати це регенеративною медициною. А тому слід працювати над втіленням можливості застосування відновлювальної біології до живої системи.

У роботі, опублікованій в *Nature Communications*, повідомляється, що японські дослідники виростили на тілі голої миші волосся різних типів, використовуючи стовбурові клітини нормальних мишей і обліселих



Модифіковані стовбурові клітини, перенесені в організм миші без волоссяного покриву, дали змогу відростити його
(фото: Takashi Tsuji / Tokyo University of Science)

людей, з метою відтворити фолікули, з яких зазвичай з'являється волосся. Такаші Цудзі (Takashi Tsuji), фахівець Токійського університету в галузі регенеративної медицини, який очолював дослідження, зазначив, що цей метод є перспективним для лікування чоловічого облісіння. Група дослідників застосовувала спеціальні нейлонові трубки для того, аби спрямовувати ріст волосся через шари шкіри, унаслідок чого вдалося в 94% випадків проростити волосся зі шкіри мишей. Аналіз вирощеного волосся, проведений через 2–5 тижні, показав, що воно пройшло нормальний цикл росту і встановило зв'язок з м'язами і нервами шкіри. Волосся піднімалося над поверхнею шкіри у відповідь на ацетилхолін — медіатор, під дією якого, як відомо, волосся стає дибки. Маюмі Іто (Mayumi Ito), дерматолог з Нью-Йоркського університету (New York University, США), наголосив, що це — перше повідомлення про відновлення волоссяних фолікулів з використанням клітин людини. Однак для ефективної роботи дослідники мають показати, що їм під силу збільшити кількість волоссяних фолікулів, здатних рости.

Можливість бачити вночі

Друге дослідження з використанням регенеративних методів допомогло до певної міри відновити функцію зору в мишей з природженою постійною нічною сліпотою, спадковим захворюванням сітківки — частини ока, чутливої до світла. Результати дослідження, опубліковані в журналі *Nature*, можуть потенційно використовуватися для лікування макулярної дегенерації, яка призводить до ушкодження сітківки. Ейлі та його колеги пересадили попередники клітин-паличок, які відіграють певну роль для бачення в нічний час, у сітківку миші, позбавленої α -трансдуцину — протеїну, необхідного для можливості бачення за тьмяного світла. У результаті в кожному оці, яке

в нормі містить 6 000 000 паличок, сформувався близько 26 тис. спеціалізованих клітин. З них тільки 10–15% вбудувалося у сітківку, але цього вистачило для поліпшення зору. Дослідники експериментально оцінили ефективність трансплантації, розміщуючи мишей перед обертальними ґратами з чорних і білих ліній, і показали, що ці тварини продемонстрували вищу чутливість до зміни рівня контрасту і відстані між лініями порівняно з контрольною групою сліпих мишей, яким не проводили трансплантацію. Мишам з пересадженими клітинами-паличками знадобилося менше часу для проходження водного лабіринту, для знаходження виходу з якого необхідна зорова інформація. На думку Ейлі, перед початком клінічних випробувань слід провести дослідження на тваринах. На цей час він та його колеги досліджують експериментальну модель дегенерації жовтої плями та інші моделі з використанням ембріональних стовбурових клітин, в яких ушкоджено колбочки, що є іншим типом клітин сітківки.

Перепрограмування серцевих фібробластів у кардіоміоцити

Трансплантація стовбурових клітин не завжди ефективна: якщо клітини не в змозі інтегруватись у потрібну тканину, вони можуть утворювати пухлини. Щоб уникнути цієї проблеми, вчені спробували перепрограмувати повністю сформовані зрілі клітини безпосередньо так, щоб вони могли перетворюватися на інші типи клітин. У дослідженні, результати якого опубліковано в *Nature*, групі вчених з Університету Каліфорнії в Сан-Франциско, США (University of California, San Francisco — UCSF) вдалося домогтися подібного результату, використовуючи серцеві фібробласти. Під керівництвом Діпак Шривастава (Deepak Srivastava), директора Інституту серцево-судинних захворювань Гладстона при Каліфорнійському університеті Сан-Франциско (UCSF Gladstone Institute of Cardiovascular Disease), проводять дослідження з перепрограмування серцевих фібробластів у кардіоміоцити — м'язові клітини серця, що необоротно ушкоджуються в результаті інфаркту міокарда. Для доставлення трьох транскрипційних факторів, які індукують перепрограмування клітин дорослої миші, учени використовували ретровірус, завдяки чому їм вдалося поліпшити серцеву функцію. Це дослідження є продовженням роботи, розпочатої в 2003 р., коли Шривастава з колегами виявили, що мутація в одному із цих транскрипційних

факторів, GATA4, є причиною захворювань серця в декількох поколіннях родин, за якими він спостерігав.

Спеціаліст з регенеративної медицини Роберт Ланца (Robert Lanza) з біотехнологічної компанії Advanced Cell Technologies в Санта-Моніці, шт. Каліфорнія, США, нагадує, що регенеративна медицина пройшла довгий шлях розвитку з часів Моргана, і стала ефективною. Він назвав ці дослідження верхівкою айсберга. За його словами, невдовзі лікарі, згадуючи минуле, скажуть: «Чи можете Ви повірити в те, що люди були лисими, сліпими або навіть без ніг у результаті судинних захворювань?». Адже тоді лікарі будуть вирішувати ці проблеми лише за допомогою ін'єкцій клітин.

Джерело:

<http://www.nature.com/news/regenerative-medicine-repairs-mice-from-top-to-toe-1.10472>

Наноматеріали дають надію на лікування церебрального паралічу

Завдяки приєднанню лікарського засобу до молекул клітин мозку з ознаками дегенерації вченим вдалося зменшити симптоми церебрального паралічу у новонароджених кроликів, схожі на симптоми дитячого церебрального паралічу. Церебральний параліч належить до групи невиліковних нервових розладів і характеризується порушеннями руху, положення тіла і сенсорних здібностей.

Ліки, як правило, маючи широкий спектр дії, не впливають на певну групу клітин у мозку. На думку Рангарамануджама Кеннена (Rangaramanujam Kannan), інженера-хіміка з медичної школи Університету Джонса Хопкінса в Балтиморі, штат Меріленд (Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, Maryland), не слід очікувати, що великі молекули зможуть проникнути у мозок, а якщо їм це вдасться, то ймовірність того, що вони будуть орієнто-



Дендримери, штучні розгалужені полімери, переносять терапевтичні препарати в зону запалення клітин головного мозку (фото: HYBRID MEDICAL ANIMATION / SPL)

вані на конкретні клітини і негайно спра-влятимуть терапевтичний вплив, надзвичайно мала. Однак це не зовсім так. Про це свідчать результати нового дослідження, опубліковані в журналі *Science Translational Medicine*.

За даними Центру з контролю і профілактики захворювань США (US Centers for Disease Control and Prevention), приблизно в одного з 303 дітей у віці до 8 років розвивається церебральний параліч в результаті неврологічних ушкоджень плоду в утробі матері, спричинених, зокрема, перекручуванням пуповини, що супроводжується тимчасовим обмеженням надходження кисню до плоду, або інфекційними захворюваннями матері. Такі травми призводять до активації імунних клітин в головному мозку — мікроглії або астроцитів, які зумовлюють подальший розвиток запалення і посилюють ушкодження тканин. Зупинити розвиток запального процесу в головному мозку складно, оскільки протизапальні лікарські препарати ледве долають гематоенцефалічний бар'єр. Але якщо це все ж станеться, не слід сподіватися на те, що вони подіють на специфічний тип клітин головного мозку. Майк Джонстон (Mike Johnston), дитячий невропатолог з Інституту Кеннеді Крігера в Балтиморі (Kennedy Krieger Institute in Baltimore), зауважив, що це дослідження унікальне тим, що вчені зуміли цілеспрямовано впливати лікарським препаратом на клітини мікроглії.

Вчені приєднали протизапальний лікарський препарат N-ацетил-L-цистеїн (НАС) до синтетичної молекули дендримера, а потім ввели кон'югати в кров новонароджених кроликів, у яких було попередньо відтворено травму головного мозку. Дендримери перенесли лікарський препарат через гематоенцефалічний бар'єр і вивільнили його безпосередньо в ділянці активованої мікроглії і астроцитів, що дало змогу зупинити подальший розвиток запальної реакції і поліпшити рухову функцію. Кролики контрольної групи, яким вводили тільки препарат НАС, втратили певну кількість клітин головного мозку і спотикались у разі спроби зробити стрибок. Групі вчених під керівництвом Дона Томальє (Don Tomalia), директора Національного центру дендримерної нанотехнології (National Dendrimer Nanotechnology Center), штат Мічиган, які створили дендримери в 1979 р., не вдалося виявити причину взаємодії дендримерів з імунними клітинами. За словами Джонстона, гальмування запального процесу в тканинах головного мозку за допомогою цілеспрямовано діючих лікарських препаратів могло б стати вкрай необхідною альтернативою

сучасній терапії для лікування новонароджених з ризиком розвитку церебрального паралічу. На цей час новонароджених з ознаками черепно-мозкової травми, зокрема судомами або проблемами з диханням або вигодовуванням, часто розміщують за умов зниження температури тіла до 33,5 °C протягом трьох днів, що на 40% зменшує вірогідність розвитку захворювання. Суйята Канна (Sujatha Kannan), педіатр з Медичної школи при Університеті Джона Хопкінса, який також брав участь у новому дослідженні, вважає, що розроблений спосіб доцільно об'єднати з іншим методом лікування церебрального паралічу, який є вкрай перспективним, — терапією стовбуровими клітинами, що дає змогу відновити ушкоджену нервову тканину. На його думку, кращим підходом до лікування хворих на церебральний параліч могло б стати інгібування існуючого в головному мозку запалення, після чого слід вдатися до регенеративної терапії стовбуровими клітинами. Окрім того, оскільки дослідники нещодавно виявили, що мікроглія відіграє важливу роль в розвитку інших неврологічних захворювань, зокрема розсіяного склерозу і хвороби Альцгеймера, результати цього дослідження можуть набути більш широкого застосування в клінічній практиці. На цей час дендримери використовують у дослідженнях для лікування різних захворювань, починаючи від генітального герпесу і закінчуючи раком. Каннан, який брав участь в іншому дослідженні, результати якого показали, що дендримери, ін'єктовані в око щурів, цілеспрямовано діють на мікроглію, зауважив, що їм не радили проводити такі дослідження, адже ніхто не міг навіть припустити, що можна подіяти лікарським препаратом безпосередньо на імунні клітини в головному мозку. Але так чи інакше, дендримерам притаманні особливі властивості.

Джерело:

<http://www.nature.com/news/nanomaterials-offer-hope-for-cerebral-palsy-1.10475>

Протеїн, який регулює утворення і поділ жирових клітин

Вчені з Федеральної політехнічної школи Лозанни (Ecole Polytechnique Federale de Lausanne) з'ясували, яку роль відіграє протеїн, відомий як SMRT, у регулюванні процесу утворення жирових клітин. У ході дослідження вони зробили інше, несподіване відкриття, що цей протеїн також має важливе значення у поділі клітин, які

в кінцевому підсумку накопичують жир, і їх диференціації. Результати цього подвійного відкриття опубліковано в онлайн-випуску журналу *Molecular Cell*. Утворення жирових клітин (адипоцитів) є результатом довгого і складного молекулярного процесу. За відповідних умов певні стовбурові клітини можуть диференціюватись у клітини кісткової, хрящової або жирової тканини. Уже давно відомо, що протеїн SMRT є важливою складовою цієї трансформації. Але його точна молекулярна роль залишалася нез'ясованою. SMRT є так званим протеїном «корепресором», він не діє самостійно, а взаємодіє з іншим протеїном, який, у свою чергу, має здатність зв'язуватися з ланцюжком ДНК. Доти, доки SMRT залишається зв'язаним зі своїм хазяїном, стовбурові клітини не перетворюються на жирові. Професору EPFL Барт Депланке (Bart Deplancke) з колегами вдалося розшифрувати деталі цього процесу і реконструювати причини ліпогенезу.

Походження жирової клітини

I. SMRT зв'язаний зі своїм хазяїном, іншим протеїном — C / EBP β , який, у свою чергу, зв'язаний з ланцюжком ДНК. SMRT діє як своєрідна парасолька, запобігаючи зв'язуванню інших протеїнів з протеїном-хазяїном або з протеїнами, які містяться в безпосередній близькості від нього. На цьому етапі стовбурова клітина залишається недиференційованою.

II. Деякі речовини, що секретуються нашим організмом, зокрема інсулін, активують протеїн SMRT відділяється від свого хазяїна, поступаючи місцем іншим протеїнам, які тепер починають відігравати відповідну роль і можуть зв'язатись із цією ділянкою.

III. Після того як ці протеїни з'єдналися, вони активують гени, відповідальні за диференціацію стовбурових клітин у жирові клітини. Таким чином, SMRT відіграє важливу роль, запобігаючи передчасній диференціації. Як вважає професор Депланк, саме цей протеїн дає змогу інсуліну, поряд з іншими компонентами, брати участь в регуляції утворення жирових клітин. Якщо прибрати SMRT з вирощуваних у культурі клітин, вони, не чекаючи правильного сигналу, швидше перетворюються на жирові клітини.

На сьогодні вчені ще не з'ясували, якою мірою збій в цьому процесі може бути відповідальним за випадки вродженого ожиріння. Але, на думку Депланка, ця гіпотеза ду-

же правдоподібна і заслуговує на подальше вивчення. *Ще одна неочікувана роль SMRT — друге відкриття.* Під час проведення викладених вище досліджень вчені зробили ще одне несподіване відкриття. Відстежуючи присутність SMRT в клітинах, вони виявили, що протеїн часто міститься в безпосередній близькості від конкретної послідовності ДНК, яка досить тривалий час привертає до себе увагу вчених. Професор Депланк зазначив, що про цю послідовність ДНК вже відомо два факти. По-перше, вона трапляється частіше, ніж свідчать дані статистики, і є у всіх ссавців, геноми яких вже добре вивчено. По-друге, її систематично виявляють усередині промоутерів генів, що беруть участь у поділі клітин. Тому у біологів є всі підстави вважати, що ця послідовність ДНК відіграє важливу роль в поділі клітин. Група професора Депланка виявила, що SMRT може зв'язуватися з протеїном KAISO, який, у свою чергу, зв'язується із цією загадковою послідовністю ДНК, але тільки за дуже специфічних умов. Ця послідовність має бути метильованою (метилування — це хімічне перетворення, яке змінює властивості ДНК) для того, аби KAISO зв'язувався з нею. Це пояснює, чому біологам, які шукали протеїни, що зв'язуються з цією послідовністю, упродовж багатьох років нічого не вдалося знайти. У разі відділення SMRT від KAISO, було виявлено щось дуже цікаве: клітина ділилася набагато швидше. Не відповідаючи точному визначенню злоякісної клітини, вона, однак, виявляє певні фундаментальні особливості поведінки такої. Чи то утворюючи жирові клітини шляхом зв'язування з C/EBP β , чи беручи участь у регуляції поділу клітини шляхом зв'язування KAISO, SMRT явно є протеїном, який відіграє важливу регуляторну роль у клітині. Відомо, що більшості клітин, аби мати можливість диференціюватися, потрібно пройти певну кількість циклів поділу. Це дає підстави вважати, що SMRT має важливу функцію «опікуна», який регулює процеси поділу і диференціювання клітини, і що його функції мають набагато більш далекосяжні наслідки, ніж тільки утворення жирових клітин.

Джерело:

<http://actu.epfl.ch/news/a-protein-that-regulates-fat-cell-production-and-3/>



Фото: sciepro / science photo library

*Матеріал підготувала
О. С. Виноградова*