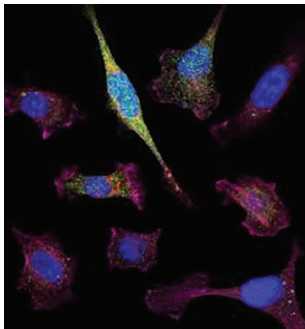


## Створено хрящову тканину із плюрипотентних стовбурових клітин

Група вчених Медичного дослідницького центру Дьюка (Duke Medicine) виростила хрящову тканину з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, яку можна було використовувати як для усунення дефектів хряща, так і для вивчення остеоартриту. Результати роботи, що їх опубліковано в онлайнній версії журналу *Proceedings of the National Academy of Sciences*, дають підстави припустити, що індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, або iPSCs, можуть бути джерелом для вирощування суглобових хрящів із власних тканин пацієнта.



### Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини миші після хондрогенезу.

На додаток до колагену 2-го типу (червоний), F-актину (пурпурний) і ядер (синій) після диференціювання клітини експресують зелений флуоресцентний протеїн під контролем специфічного промотора хондроцитів. Учені використовували сортування клітин з метою одержання тканинно-інженерного хряща для потенційного використання в лікуванні дефектів хряща та розроблення нових препаратів для лікування остеоартриту (фото: Brian Diekman and Johannah Sanchez-Adams)

Як пояснив керівник дослідження Фаршід Гілак (Farshid Guilak), професор ортопедичної хірургії Університету Дьюка, метод одержання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин — досягнення, за яке в 2012 р. удостоєний Нобелівської премії Шинья Яманака з Кіотського університету, — передбачає таке перетворення дорослих стовбурових клітин, унаслідок якого вони набувають властивостей ембріональних стовбурових клітин.

Дорослі стовбурові клітини обмежені в своїх можливостях, а використання ембріональних стовбурових клітин пов'язано з етичними питаннями. Проведене на моде-

лі мишей дослідження показало, що є можливість створювати необмежену кількість стовбурових клітин, які можна перетворити на будь-який тип тканини, у даному разі — хрящ, що не здатен регенерувати.

Суглобовий хрящ виконує роль амортизатора суглобів, який дає змогу ходити, підніматися сходами, стрибати і займатися повсякденною роботою, не відчуваючи болю. Але звичайне виснаження або травми знижують його ефективність і призводять до розвитку остеоартриту. Внаслідок того, що суглобовий хрящ має слабкий потенціал для відновлення, ушкодження і остеоартрит є основними причинами захворювань суглобів у людей літнього віку, за яких часто єдиною можливістю відновлення функції суглоба є його заміна.

Група дослідників під керівництвом Брайана Дікмана (Brian Diekman) розробила новітні технології, в результаті застосування яких iPSCs стали перспективною альтернативою іншим методам тканинної інженерії, що ґрунтуються на перетворенні дорослих стовбурових клітин, одержаних з кісткового мозку або жирової тканини.

Однією з проблем, що постали перед дослідниками, було отримання однаково диференційованої популяції хондроцитів — клітин, які утворюють колаген для підтримання хрящів та відсікання інших типів клітин, і здатні утворювати повнофункціональні iPSCs.

Для цього дослідники індукували диференціацію хондроцитів в iPSCs, одержаних від дорослих фібробластів миші, обробляючи клітини культуральним середовищем. Крім того, їм вдалося змусити ці клітини експресувати зелений флуоресцентний протеїн тільки тоді, коли клітини успішно диференціювались у хондроцити. Як тільки iPSCs стали диференціюватися, хондроцити клітин, що світилися під впливом зеленого флуоресцентного протеїну, можна було легко ідентифікувати і відсортувати від небажаних клітин. Отримані хондроцити виробляли велику кількість компонентів хряща, у тому числі колагену, і виявляли характерну для натуральної хрящової тканини жорсткість. А це означає, що вони добре виконуватимуть завдання щодо виправлення дефектів хряща в організмі.

За словами доктора Дікмана, було використано багатоступінчастий підхід із почат-

ковою диференціацією, з подальшим сортуванням та переходом до створення тканини. Таким чином доведено можливість використання iPSCs для одержання високоякісного хряща, придатного як для заміни тканин, так і для вивчення захворювань і можливих методів їх лікування.

На наступному етапі дослідження вчені планують використовувати iPSCs людини для перевірки можливості вирощування хряща. Як зазначив професор Гілак, перевагою цього методу є те, що тепер з'явилася можливість безперервно отримувати хрящ *in vitro*. На додаток до клітинної терапії iPSC-технологія уможливіє створення клітинних і тканинних моделей, які можуть бути використані для скринінгу лікарських препаратів, призначених для лікування остеоартриту. На цей час не існує ефективних терапевтичних методів, здатних зберегти і вилікувати хрящ.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/10/121029154322.htm>

### Ключ до розуміння контролю за масою тіла мозком



Підтримання нормальної маси тіла для багатьох людей є проблемою, однак позитивним є те, що наш мозок і тіло працюють спільно для досягнення такого явища, як енергетичний баланс, — відповідності між кількістю споживаних і витрачених калорій. Цей баланс є результатом роботи складного нейробіологічного механізму всередині гіпоталамуса головного мозку, і в разі його порушення можуть виникати процеси ожиріння або анорексія.

Незважаючи на серйозність проблеми, сутність і деталі цього складного явища вивчено недостатньо добре. Робота, виконана під керівництвом дослідників з Медичного центру Beth Israel Deaconess (Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC, США), допомогла по-новому поглянути на механізм цього процесу і розібратися в ньому. Результати досліджень, що їх опубліковано в журналі *Cell*, демонструють, як нейромедіатор ГАМК (гамма-аміномасляна кислота)

вибірково управляє витратою енергії в організмі, а головне, допомагають пояснити нейроосхеми, що лежать в основі жиропалювальних властивостей коричневого жиру.

Бредфорд Лоуелл (Bradford Lowell), професор медицини Відділення ендокринології BIDMC і Гарвардської медичної школи (Harvard Medical School), повідомив, що їхня група розробила програму досліджень для розшифрування механізмів, за допомогою яких мозок контролює апетит і забезпечує спалювання калорій. Для того, аби зрозуміти цей механізм, потрібно знати функцію спеціалізованих підмножин нейронів і, крім того, нейронів, що містяться ієрархічно вище і задіяні в передачі сигналів, та нейронів, що розташовані ієрархічно нижче і беруть участь у сприйманні сигналів, функціонально визначених нейронами. Донедавна така інформація про гіпоталамус була практично недоступною.

Гіпоталамус — це відділ головного мозку розміром із зернятко, що управляє безліччю важливих функцій в організмі і є центром головного мозку з контролю над енергетичним балансом. Цей баланс встановлюється, коли мозок отримує від організму сигнали про рівень запасу енергії, а потім об'єднує їх із надходженням енергії з довкілля на зразок того, як емоційний стан людини впливає на харчовий раціон і витрати енергії.

У новій роботі вчені досліджували унікальну популяцію нейронів, які локалізуються в основі головного мозку в дугоподібному ядрі гіпоталамуса. Як пояснив Лоуелл, було створено генетично модифіковані миші з конкретним дефектом, який пригнічував вихід цих нейронів з-під контролю інгібіторного нейромедіатора ГАМК. У мишей із цим дефектом розвивалося помітне ожиріння, що було зумовлено порушенням процесу спалювання калорій, тимчасом як харчовий раціон у цих тварин зовсім не змінювався.

В іншій групі піддослідних мишей, у яких ці нейрони могли вибірково включатися в різний час, дугоподібні нейрони діяли через серію нейронів, розташованих ієрархічно нижче, впливаючи на витрату енергії в коричневому жирі. Коричневий жир привернув увагу вчених лише нещодавно, коли дослідження показали, що, на відміну від запасів енергії білого жиру, бурий жир спалює енергію для вироблення тепла. Цей процес називається термогенезом.

Донг Конг (Dong Kong) з лабораторії Лоуела, перший автор цієї роботи, пояснив, що витрата енергії, регульована бурю жировою тканиною, має вирішальне значення для

підтримання маси тіла і запобігає аліментарному ожирінню. Однак цей регуляторний механізм, пов'язаний з головним мозком, вивчено недостатньо. Відкриття нейрональних ланцюгів гіпоталамуса, що контролюють термогенез, є важливим кроком уперед. Окрім того, дослідники виявили, що коли включалися ці нейрони, витрата енергії повністю залежала від виділення ГАМК. Результати дослідження показують, що вивільнення ГАМК із дугоподібних нейронів вибірково спрямовує витрату енергії. Конг констатував, що одержані їхньою групою результати істотно розширили уявлення вчених про механізм контролю над витратою енергії й дали змогу з'ясувати патогенез ожиріння.

Унікальні особливості дугоподібних нейронів мають велике значення, адже відкрилася можливість експериментально змінювати контроль витрати енергії головним мозком. Зокрема, нейрони, які отримують ГАМК-опосередковані сигнали від дугоподібних нейронів, імовірно, відіграють важливу роль саме в регулюванні витрати енергії, але не приймання їжі.

Лоуелл наголосив, що зараз важливо мати чітке розуміння функції нейронів, які містяться ієрархічно вище і контролюють дугоподібні нейрони, що відповідають за термогенез, а також розташованих нижче нейронів, які завершують «ланцюг» на бурій жировій тканині. Він і його колеги виявили низку специфічних типів нейронів, які містяться нижче дугоподібних нейронів. Однак для повного уявлення про функціонування цього механізму потрібні додаткові дослідження. Така робота може відкрити нові перспективи для фармакологічних розробок, які уможливають ефективне лікування ожиріння і пов'язаних з ним ускладнень, зокрема цукрового діабету.

Оригінальна стаття:

*Dong Kong, Qingchun Tong, Chianping Ye, Shuichi Koda, Patrick M. Fuller, Michael J. Krashes, Linh Vong, Russell S. Ray, David P. Olson, Bradford B. Lowell. GABAergic RIP-Cre Neurons in the Arcuate Nucleus Selectively Regulate Energy Expenditure. Cell, 2012; 151 (3): 645 DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.020*

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/10/121026153740.htm>

## Ученим вдалося отримати пейсмейкер з кардіоміоцитів



Кардіомонітор

Дослідники з Інституту вивчення серця «Седарс-Синаї» (Cedars-Sinai Heart Institute) змогли перепрограмувати кардіоміоцити таким чином, що вони стали працювати як клітини-водії ритму (пейсмейкери). Цього вдалося досягти вбудовуванням в них гена *Tbx18*. Результати проведеної наукової роботи, сумарна тривалість якої становила 10 років, — суттєвий крок уперед на шляху до створення засобів відновлення ритму роботи серця.

Хі Чол Чо (Hee Cheol Cho), співробітник зазначеного інституту, вважає, що хоча раніше вже створювали примітивні біологічні пейсмейкери, проведене дослідження вперше доводить, що використання одного гена може ініціювати перетворення м'язових клітин серця на пейсмейкерні. Одержані пейсмейкери генерували електричні імпульси спонтанно і не відрізнялися від природних пейсмейкерів серця.

Пейсмейкери генерують електричні імпульси, які поширюються серцем строго певним чином — так, щоб м'язові волокна серця скорочувалися в певному ритмі. Якщо пейсмейкери перестають функціонувати правильно, то серце в кращому випадку починає скорочуватись аритмічно; пацієнти, які достатньою мірою здорові для оперативного втручання, сподіваються на вживлення електронного кардіостимулятора. Наразі лише цей пристрій може замінити клітини пейсмейкера, що вийшов з ладу.

Генератором нервових імпульсів, унаслідок поширення яких відбувається скорочення серця, є синусно-передсердний вузол. Він розташований у правому передсерді біля місця впадання верхньої порожнистої вени. У серці налічується близько 10 млрд. клітин. Із них щонайменше 10 тис. є пейсмейкерами. Часто водіїв ритму серця називають SAN-клітинами (SAN — від англ. Sinoatrial node — синусно-передсердний вузол). Після того як у кардіоміоцити було введено ген *Tbx18*, відбувалося формування пейсмейкерних клітин — індукованих пейсмейкерів, або iSAN-клітин. Вони мали всі харак-



теристики, притаманні природним пейсмейкерам. Навіть коли ефект гена Tbx18 зникав, iSAN-клітини зберігали особливості природних пейсмейкерів.

Як засіб уведення гена в клітини використовували спеціально сконструйовану для цієї мети вірусну частинку. Ген Tbx18 відіграє принципово важливу роль у розвитку пейсмейкера ембріонів. У ході проведення лабораторних випробувань *in vitro*, а також досліджень на морських свинках було показано формування з кардіоміоцитів пейсмейкера. При цьому кардіоміоцити брали на себе виконання нативних функцій пейсмейкера і набували їхніх характерних рис.

Зроблені раніше спроби створити пейсмейкерні клітини з кардіоміоцитів не мали успіху. Тоді синтезовані водії ритму більшою мірою нагадували м'язові клітини, ніж пейсмейкери. Для одержання пейсмейкера намагалися використовувати ембріональні стовбурові клітини. Однак цей підхід має обмежені можливості, оскільки підвищує ймовірність розвитку онкологічних захворювань.

Більш докладний опис результатів проведеного дослідження можна віднайти у виданні *Nature Biotechnology* від 8 січня.

Джерело:

[http://www.sciencedaily.com/  
releases/2012/12/121216132509.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/12/121216132509.htm)

### Генетичні механізми синтезу інсуліну: метод аналізу геному допомагає відслідковувати генетичну природу цукрового діабету

У дослідженні, результати якого опубліковано в онлайн-версії журналу *Nature Genetics*, вчені виявили три нові й відносно рідкісні генетичні варіанти, які впливають на синтез інсуліну. Таким чином одержано нові дані щодо генетичних причин розвитку цукрового діабету.

На думку Карена Мохлке (Karen Mohlke), одного з провідних авторів дослідження, ад'юнкт-професора зі Школи медицини при Університеті Північної Кароліни (University of North Carolina School of Medicine, США), вивчення генетичних поліморфізмів, навіть таких, що рідко трапляються, допомагає вченим встановити механізми, за якими гени впливають на стан здоров'я людини і розвиток захворювань. За його словами, результати нового дослідження допомогли з'ясувати значення поліморфізмів генів у процесингу та секреції молекул інсуліну.

Це дослідження, проведене з використанням екзомного генотипування, дало змогу розробити метод визначення генетичного поліморфізму, який є менш високовартісним порівняно з генетичним секвенуванням. Він дозволяє вченим швидко проводити скринінг зразків ДНК для конкретних генів і є особливо корисним для тестування видів поліморфізму, що рідко трапляються.

За допомогою цього методу було протестовано велику кількість людей — у даному разі понад 8 000. Учені очікують, що цей тип аналізу буде корисним для пошуку рідкісних видів, пов'язаних із безліччю складних ознак, у тому числі ожирінням або раком.

Учені використовували дані, які були отримано у великомасштабному дослідженні стану здоров'я населення, проведеному фахівцями з Університету Східної Фінляндії (University of Eastern Finland, Фінляндія). Дослідницька група під керівництвом Джероен Х'юг (Jeroen Huyghe) з Університету Мічигану в Енн Арбор (University of Michigan, США) виконала статистичну обробку результатів дослідження, за якої було інтегровано генетичні дані з історій хвороби 8 229 людей, що живуть у Фінляндії.

Діабет, від якого потерпають понад 25 млн. людей у Сполучених Штатах, є наслідком нездатності організму виробляти або використовувати інсулін. Учені вважають, що за цієї хвороби не слід зосереджувати увагу на одному гені, оскільки є низка генів, що впливають на стан здоров'я і спосіб життя, збільшуючи шанси людини зазнати захворювання.

Результати досліджень показали, що поліморфізми трьох генів — TBC1D30, KANK1 і PAM — пов'язані з порушенням синтезу або процесингу інсуліну в організмі людини, причому такий взаємозв'язок виявляли навіть у пацієнтів, які не були хворі на цукровий діабет. Зазначені гени можуть слугувати індикатором схильності людини до розвитку цукрового діабету.

На наступному етапі дослідження вчені планують вивчати далі питання, як саме ці гени можуть призвести до виникнення діабету. Вони також сподіваються, що отримані результати сприятимуть застосуванню іншими дослідниками екзомного аналізу для вивчення впливу генетичних чинників на інші тяжкі захворювання.

Джерело:

[http://www.sciencedaily.com/  
releases/2012/12/121223152412.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/12/121223152412.htm)

### Створено каталог шкідливих генетичних варіантів у здорових людей

Дослідники з Кембриджа і Кардіфа з'ясували, що в середньому нормальна здорова людина є носієм близько 400 потенційно небезпечних варіантів ДНК і двох варіантів, безпосередньо асоційованих із захворюваннями. Вони продемонстрували, що в результаті наявності таких генетичних варіантів у одного з 10 досліджуваних людей може розвинутися відповідне захворювання. Фахівцям давно відомо, що у всіх людей є певні ушкодження генетичних варіантів, які або зовсім не впливають на стан здоров'я, або справляють слабкий вплив. Однак дослідникам вдалось уперше визначити й кількісно оцінити такі варіанти у кожного з учасників експерименту. Загалом їх нараховано 400 й, імовірно, це число збільшуватиметься, оскільки зараз проводять генетичні дослідження, які дають змогу ефективніше виявляти рідкісні генетичні варіанти. Проте такі дослідження висувають на перший план етичні питання, що пов'язані з анонімними дослідженнями і випадковими висновками.

Упродовж понад півстоліття дослідники в галузі медичної генетики намагалися встановити величину шкоди, що її завдають небезпечні варіанти в геномі людини. Дослідження, що їх проводять під керівництвом д-ра Ялі Ксю (Yali Xue) з Інституту Сенджера (Wellcome Trust Sanger Institute), врешті-решт наблизили вчених до розуміння масштабів цих руйнівних мутацій. Автори вперше провели кількісне оцінювання вмісту потенційно небезпечних варіантів у геномі нормальних здорових людей шляхом порівняння двох баз даних. Вони зіставляли інформацію, що стосується повногеномних послідовностей ДНК у 179 осіб, які брали участь у пілотному проекті «1000 геномів» і з малим ступенем імовірності мали явні вияви генетичних захворювань на момент відбору проб для аналізу ДНК. Окрім того було використано інформацію з детального каталогу бази даних людини, асоційовану з хвороботворною мутацією гена людини (HGMD) з літературних джерел.

У багатьох випадках ушкоджені гени становили окремі «рецесивні» генетичні варіанти (алелі), які навряд чи могли завдати шкоди здоров'ю його носія. Рецесивний алель справлятиме свій вплив тільки за наявності двох варіантів — по одному в кожній хромосомі.

Однак, як виявилось, один із кожних 10 учасників дослідження зазнавав потенційного клінічного впливу генетичних варіантів. Це пов'язано з тим, що такі особи або

несуть дві копії конкретного рецесивного захворювання, або, альтернативно, домінантного генетичного варіанта. Домінуючі генетичні варіанти захворювання можуть спровокувати клінічний симптом за наявності в геномі навіть однієї копії.

За словами керівника дослідження професора Девіда Купера (David Cooper) з Університету Кардіфа (Cardiff University), було встановлено, що більшість людей мали потенційні хвороботворні мутації, генетичне захворювання, перебіг якого насправді дуже м'який або виявляється тільки в останні десятиліття життя. Тепер став очевидним той факт, що навіть в організмах нормальних здорових людей є безліч ушкоджених або навіть повністю інактивованих протеїнів, що не виявляють будь-якого помітного негативного впливу на їхнє здоров'я. Украв складно прогнозувати в кожному конкретному випадку клінічні наслідки наявності того чи іншого генетичного варіанта. Проте зі вступом в нову еру персоналізованої медицини такі бази даних, як HGMD, можуть полегшити вирішення цього завдання.

Ці бази почали з'являтися протягом двох останніх десятиліть, однак робота з їх створення ще далека від завершення. Хвороботворні патологічні варіанти генів загалом трапляються досить рідко і всеосяжний пошук таких мутацій у багатьох популяціях лише розпочато.

Відібраний для цього дослідження генетичний матеріал було отримано анонімно, а відтак учасники не могли отримати жодної інформації про ризики розвитку у них конкретного генетичного порушення. Така ситуація дедалі більше стає етичною проблемою для медичних генетиків.

Усі геноми містять недоліки, деякі з людей несуть шкідливі варіанти, але не піддаватимуться ризику захворювання з тієї чи іншої причини. Для інших вони не матимуть наслідків для здоров'я, але своєчасне попередження про можливість захворювання може бути корисним. Досі ще не з'ясовано, чи можуть випадкові висновки стосуватися людей, які добровільно передають свої зразки для досліджень.

З урахуванням того, що секвенування ДНК набуває дедалі ширшого застосування, першочерговим завданням генетиків є вироблення найбільш етичного підходу до поводження з одержуваною в результаті досліджень конфіденційною інформацією.

*Джерело:*

*[http://www.sciencedaily.com/  
releases/2012/12/121206121904.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/12/121206121904.htm)*

## Біомаркування часу. Новий метод визначення біологічного віку



Жінки живуть довше за чоловіків. Люди можуть виглядати і відчувати себе молодшими або старшими за свій хронологічний вік. Хвороби здатні впливати на процеси старіння. З погляду біології наш годинник відраховує час по-різному.

У новому дослідженні вчені з Університету Каліфорнії зі школи медицини в Сан-Дієго разом з колегами з інших країн описують маркери і моделі, які уможливають кількісне оцінювання процесу старіння на молекулярно-генетичному рівні, що забезпечує не тільки вищій ступінь точності визначення біологічного віку людини, але також, можливо, і прогнозування або вилікування захворювань, що розвиваються з плином часу. Результати досліджень було опубліковано в онлайн-випуску журналу *Molecular Cell*.

Професор офтальмології та генетики людини Кан Занг (Kang Zhang, з Офтальмологічного центру Каліфорнійського університету Шайлі (Shiley Eye Center) в Сан-Дієго підтвердив добре відомий факт, що різні люди старіють із неоднаковою швидкістю. Деякі у свої 70 років виглядають так, ніби їм лише 50, а інші в свої 50 мають вигляд на 70 років.

Виявлення маркерів і точне кількісне визначення фактичної швидкості старіння у людей досі не мало успіху. Наприклад, дослідники запропонували використовувати як маркер старіння теломери — повторювані нуклеотидні послідовності, які знаходяться на кінцях хромосом і коротшають з віком. Однак, як виявилось, окрім старіння, цей показник піддається впливу інших чинників, зокрема стресу.

У новій статті, опублікованій в журналі *Molecular Cell*, Занг і його колеги описують результати роботи з вивчення метилування ДНК — фундаментального процесу, що триває впродовж усього життя. Під час цього процесу метильні групи прикріплюються до молекул цитозину ДНК або від'єднуються від них, унаслідок чого відбувається пригнічення або активація експресії генів. Дослідники визначили більш ніж 485 000 маркерів метилування, розкиданих по всьому геному, в зразках крові 656 людей віком від 19 до 101 року.

Професор Занг вважає цей спосіб прогнозування старіння людини вельми надійним, і згодом його було підтверджено аналізом кількох сотень зразків крові, взятих від іншої групи людей.

Учені виявили, що метилом — повний набір маркерів метилування людини — і зміни в масштабах цілого геному цілком передбачувано змінюється з плином часу. Це уможливило визначення фактичного біологічного віку людини за допомогою аналізу крові.

На думку авторів дослідження, точно прогнозувати вік може саме метилом, а не тільки кілька ключових генів. З плином часу зони метилування розпадаються вздовж усього геному. Для геному молодих людей характерними є добре помітні межі чітко структурованих зон метилування. Однак швидкість, з якою це відбувається, варіює, і з часом зони метилування стають більш розмитими, а їхні межі втрачають чіткість.

Учені стверджують, що на молекулярному рівні очевидним є існування розходжень у швидкості старіння окремих індивідів і навіть у швидкості старіння різних органів однієї людини. Більш того, швидкість старіння злоякісних і нормальних тканин різна.

Професор Занг вважає, що важливе значення може мати застосування одержаних результатів для оцінки біологічного віку і визначення швидкості старіння людини. Ця інформація є вкрай важливою для медицини. Її можна було б використовувати, наприклад, для порівняння методів лікування хворих з метою оцінки впливу терапії, в результаті якої пацієнти стають здоровішими і молодшими. Наразі вже є можливість проводити скринінг сполук і перевіряти, яким чином сповільнюється процес старіння — на рівні тканин чи клітин.

На думку авторів дослідження, отримані результати матимуть практичне застосування. Зокрема, їх можна використовувати в криміналістиці для визначення віку людини за результатами вивчення клітин, виділених з крові або зразка тканини. У найближчому майбутньому вчені планують оцінити можливість прогнозувати стан здоров'я людей за характером метилування і виявити переваги молекулярної діагностики порівняно з існуючими клінічними і фізичними маркерами. Дослідники вважають запропонований ними підхід дуже перспективним.

Джерело:

[http://www.sciencedaily.com/  
releases/2012/11/121121130633.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/11/121121130633.htm)



### Як низькокалорійна дієта впливає на тривалість життя: захист клітини від ушкоджень, спричинених хронічними хворобами

Учені науково-дослідних інститутів Гладстона виявили новий механізм, за допомогою якого низькокалорійна дієта з малим вмістом вуглеводів — так звана «кетогенна дієта» — може відтермінувати вияви процесу старіння. Це фундаментальне відкриття показує, як така дієта може уповільнити процес старіння і, можливо, одного прекрасного дня дасть змогу вченим поліпшити лікування або профілактику вікових захворювань, включаючи хвороби серця, Альцгеймера і численні форми онкозахворювань.

Оскільки старіюче населення продовжує зростати, вікові захворювання стають дедалі поширенішим явищем. У Сполучених Штатах на сьогодні майже кожна шоста людина за віком старша 65 років. Серцево-судинні захворювання залишаються вбивцею людей номер один, випередивши рак і хворобу Альцгеймера. Такі захворювання є тяжким випробуванням для пацієнтів, їхніх родин та всієї системи охорони здоров'я. Але зараз дослідники з лабораторії Гладстона визначили ту роль, яку відіграють хімічні сполуки в організмі людини в процесі старіння, що може бути ключем до створення нової терапії або профілактики різних вікових захворювань.

Група дослідників під керівництвом д-ра Вердена (Verdin), який очолює Центр боротьби з ВІЛ і старінням у Гладстоні, а також є професором в Університеті Каліфорнії (Сан-Франциско, філія у Гладстоні), опублікувала в журналі *Science* результати своїх досліджень, що стосуються ролі сполуки β-оксидутират (βОНВ) — так званого «кетонного тіла», що є побічним продуктом тривалого додержання низькокалорійної дієти з малим вмістом вуглеводів. У людей з такими захворюваннями, як цукровий діабет типу I, кетонні тіла, такі як βОНВ, можуть бути токсичними для організму за дуже високих концентрацій. Однак д-р Верден і його колеги встановили, що за нижчих концентрацій βОНВ захищає клітини від окиснювального стресу, який виникає в тому разі, коли певні молекули досягають токсичного рівня в організмі, що призводить до появи ознак старіння.

За словами д-ра Вердена, багаторічні дослідження показали, що зменшення калорійності харчування уповільнює процеси старіння і збільшує тривалість життя, однак механізм цього ефекту залишається нез'ясованим. Цілком очевидно, що βОНВ, як основне джерело енергії для організму під

час фізичних вправ або голодування, блокує клас ензимів, які могли б сприяти окиснювальному стресу, захищаючи тим самим клітини від старіння.

Окиснювальний стрес виникає внаслідок того, що клітини використовують кисень для одержання енергії, але це також активує й інші потенційно токсичні молекули, відомі як вільні радикали. У міру старіння клітин вони стають менш ефективними щодо знешкодження вільних радикалів, що призводить до ушкодження клітин, окиснювального стресу і старіння.

Разом з тим, д-р Верден з колегами виявили, що βОНВ можуть сприяти і затримці цього процесу. У серії лабораторних експериментів — спочатку в клітинах людини в чашці Петрі, а потім у тканинах, взятих у мишей — дослідники стежили за біохімічними змінами, які відбуваються з уведенням βОНВ за постійної калорійної недостатності. Дослідники виявили, що обмеження калорій сприяє виробленню βОНВ, який блокує діяльність класу ензимів, так званих гістондеацетилаз, або HDACs.

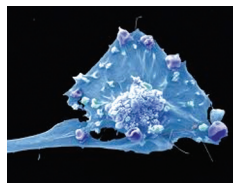
Зазвичай HDACs гальмує пару генів — Foxo3a і M2. Підвищення рівня βОНВ блокує дію HDACs, активуючи ці два гени. Після активації гени запускають процес, що забезпечує стійкість клітин до окиснювального стресу. Це відкриття не тільки виявило нову роль сигнальної системи βОНВ, але також може бути способом сповільнення негативних наслідків старіння у всіх клітинах організму.

За словами авторів, це — прорив у розумінні основних механізмів, що лежать в основі функції HDACs, які беруть участь у процесі старіння і виникненні неврологічних захворювань. Ці результати нових дослідницьких напрямів, присвячених пошуку нових методів лікування вікових хвороб, у тому числі раку, захворювань серцево-судинної системи, хвороби Альцгеймера, Паркінсона, аутизму та черепно-мозкової травми, які вражають мільйони людей і можливості лікування яких вельми обмежені. Ідентифікація βОНВ як сполучної ланки між низькокалорійною дієтою та захистом від окиснювального стресу відкриває безліч нових шляхів для дослідників у боротьбі з хворобами. Вчені збираються продовжити вивчення механізмів дії βОНВ та особливостей його впливу на стан таких органів, як серце і мозок.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/12/121206142025.htm>

## Протеїн CtBP підвищує ризик розвитку раку молочної залози



Знімок клітини пухлини молочної залози

Як повідомляють співробітники Національного інституту онкології США, протеїн, пов'язаний із розвитком захворювань, що спричинені порушенням обміну речовин, таких як цукровий діабет і ожиріння, може бути залучений у розвиток агресивних форм пухлин молочної залози. Порушення обміну речовин може відбуватися через збільшення споживання вуглеводів, які здатні зумовлювати підвищену активність С-кінцевого зв'язувального протеїну (C-terminal binding protein, CtBP). Гіперактивність CtBP є чинником, що підвищує ймовірність розвитку раку молочної залози.

Кевін Гарднер (Kevin Gardner), керівник відділу регуляції транскрипції при кафедрі генетики Національного інституту онкології (NCI's Transcription Regulation Section, Genetics Branch), вважає, що правильний раціон харчування у сукупності з фармакологічними методами гальмування активності CtBP може розірвати зв'язок між ожирінням і раковими захворюваннями.

Результати проведених раніше досліджень показали, що існує тісний взаємозв'язок між ожирінням і раковими захворюваннями. Однак механізм, що лежить в основі цього взаємозв'язку, вивчено недостатньо. Результати попереднього дослідження, присвяченого CtBP і проведеного в лабораторії Гарднера, показали, що цей протеїн пригнічує експресію гена, пов'язаного з розвитком раку молочної залози (BRCA1). Інгібіторна активність CtBP виявлялась як відповідь на високу метаболічну активність клітин, завдяки чому забезпечувалося засвоєння вуглеводів. Отже, є підстави припустити, що ожиріння і приріст маси тіла можуть призводити до розвитку раку молочної залози через пригнічення синтезу продукту гена BRCA1. Це гальмування є наслідком споживання великої кількості вуглеводів.

Проведена на цей час в лабораторії Гарднера робота базується на результатах описаних вище досліджень. Учені проаналізували дані, що їх отримано в ході проведено-

ня дослідження з вивчення експресії генів. Це було зроблено для того, аби визначити, чи були метаболічні шляхи, що гальмують CtBP, менш активними у пацієнток з більш агресивними формами раку молочної залози. Для початку фахівці провели низку лабораторних випробувань, використавши клітини пухлин молочної залози людини. Вони проаналізували зв'язок між CtBP і генами, з якими зв'язується цей протеїн, регулюючи їх експресію. Встановлюючи структуру генів, автори дослідження виявляли, де і як CtBP зв'язується з генами, що мають стосунок до розвитку раку молочної залози. Після цього вони проаналізували експресію генів у клітинах, в яких була знижена активність CtBP у результаті РНК-інтерференції або рівень споживання вуглеводів клітинами.

Проведене дослідження показало, що зі зниженням активності CtBP зростає ефективність репарації ДНК, клітини починають стабільно розвиватися, краще контролюють процес свого росту. Крім того, було встановлено, що метаболічні шляхи, на які впливає CtBP, у разі більш агресивних форм раку молочної залози перестають функціонувати належним чином. Пацієнтки, у пухлинах яких виявляли підвищений вміст CtBP, мали меншу тривалість життя. Гальмування активності CtBP за допомогою спеціального інгібітора, що зв'язується з CtBP, призводило до усунення ефектів, що виникають за гальмування генів молекулами CtBP у клітинах пухлин, навіть за підвищеного рівня метаболічної активності, необхідної для засвоєння вуглеводів.

Більш докладний опис результатів проведеного дослідження можна віднайти в журналі *Nature Communications*.

Джерело:

<http://sci-lib.com/article1700.html>

## Лікування судинних розладів шляхом використання клітин амніотичної рідини

У журналі *Cell* опубліковано результати нового підходу для одержання великої кількості клітин кровоносної системи, відомих як клітини ендотелію судин (VECs), із клітин амніотичної рідини (ACs) людини. Стратегія, що її застосовано на мишах, виявилася багатообіцяльною і відкриває можливості для одержання великої кількості VECs, необхідних для регенерації органів і лікування різноманітних судинних захворювань.



Перший автор дослідження Шахін Рафії (Shahin Rafii) з Медичного коледжу Вейля Корнелла (Weill Cornell Medical College) констатує, що на цей час не існує лікування, доступного для широкого кола пацієнтів із захворюваннями судин, легенів, з емфіземою, діабетом і неврологічними розладами, зокрема пацієнтів, які зазнали інфаркту, інсульту, травми. Можливість заміни ушкоджених або дисфункціональних ендотеліальних клітин нормальними культивованими ендотеліальними клітинами сприятиме розробленню нової терапії для лікування захворювань, що вражають мільйони пацієнтів у всьому світі.

VECs утворюють усю систему кровообігу, в тому числі серця і кровоносних судин, і допомагають контролювати артеріальний тиск, сприяють утворенню нових кровоносних судин, а також підтримують відновлення та репарацію ушкоджених органів. Широкий спектр судинних захворювань пов'язаний з порушеннями у VECs. Тому для успішного лікування потрібно створити здорові клітини для трансплантації відповідним пацієнтам. Однак незабаром довелося відмовитися від застосовуваних раніше стратегій із використанням стовбурових клітин: VECs, отримані зі стовбурових клітин, були нестабільними і, як правило, мали тенденцію до перетворення на васкулярні клітини. Крім того, їх кількість не могла швидко збільшуватися, що обмежувало потенціал для клінічного використання.

Для усунення цих обмежень Рафії зі своєю групою розробили безпечний підхід до одержання великої кількості стабільних VECs із амніотичних клітин, які екстрагуються під час рутинної процедури амніоцентезу і, отже, є постійним джерелом клітин. Для перепрограмування амніотичних клітин на зрілі й функціональні VECs, так звані Rac-VECs, дослідники включали і вимикали специфічні гени за допомогою E-двадцять шостої сімейства (E-twenty-six family) транскрипційних факторів – протеїнів, які зв'язують ДНК і мають важливе значення для розвитку VEC.

Rac-VECs були подібними до VECs дорослих людей — вони експресували нормальний набір судинно-специфічних генів. Після трансплантації Rac-VECs у регенеруючу печінку миші вони формували стабільні, нормальні, функціонально активні кровоносні судини. За словами Рафії, це було справжнім відкриттям, що уможливило використання ендотеліальних клітин для лікування численних судинних розладів у відповідних пацієнтів.

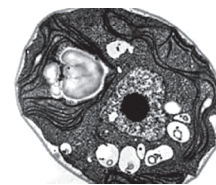
Матеріали дослідження подано в статті Ginsberg M. et al. *Efficient direct reprogramming of mature amniotic cells into endothelial cells by ETS factors and TGF suppression*. *Cell*. 2012 Oct 26; 151 (3) :559-75. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.032. Epub 2012 Oct 18.

Джерело:

<http://www.sciencedaily.com/releases/2012/10/121018123044.htm>

### Нові дані, що стосуються процесу автофагії

Співробітники медичного факультету Каліфорнійського університету Сан-Дієго з'ясували механізм регуляції автофагії – фундаментального біологічного явища, яке дозволяє клітинам виживати за несприятливих умов, а організмові позбавлятися від непотрібних клітин.



Знімок клітини ссавців, отриманий за допомогою електронного мікроскопа

Провідний автор дослідження Кун-Лінь Гуан (Kun-Liang Guan), професор кафедри фармакології, співробітник Центру Мура дослідження ракових захворювань при Каліфорнійському університеті (UC San Diego Moores Cancer Center), та його колеги повідомляють про те, що ензим під назвою АМРК, як правило, залучений у процес регулювання енергії в клітині, регулює також і роботу ензимів, що здійснюють автофагію.

Прийнято вважати, що автофагія (в перекладі з грецької «самопоїдання») індукується для того, щоб захистити клітину від загибелі у разі виникнення несприятливих умов, таких, наприклад, як нестача поживних речовин, ушкодження органел (зокрема рибосом або мітохондрій), інфекція. Подібно до того, як людський організм, схильний до впливу сильного морозу, знижує метаболічну активність у кінцівках, аби зберегти постійну температуру найважливіших частин організму і забезпечити можливість нормального функціонування внутрішніх органів, автофагія супроводжується деградацією і синтезом певних клітинних компонентів для забезпечення виживання клітин.

Автори проведеного дослідження виявили, що ензим АМРК регулює різні комплекси класу ензимів під назвою Vps34-кінази. Деякі Vps34-кінази залучені до регуляції переміщення везикул всередині клітин. Інші комплекси Vps34 беруть участь в автофагії. Професор Гуан і його колеги вважають, що АМРК гальмує деякі ензими, що не мають стосунку до автофагії, і активує такі, що забезпечують перебіг цього процесу.

Проведене дослідження розширює уявлення щодо процесу, необхідного для підтримки в інтактному стані клітинних функцій та виживання організму. За словами професора Гуана, автофагія — це важливий спосіб очищення клітин від ушкоджених компонентів, які можуть завдати їм шкоди, і одержання поживних речовин за умов голодування. На його думку, порушення перебігу цього процесу пов'язано з розвитком деяких захворювань, зокрема онкологічних і нейродегенеративних. Окрім того, у клітинах накопичуються ушкодження, відбувається їх старіння.

Більш докладний опис результатів проведеного дослідження можна віднайти в журналі *Cell*.

*Джерело:*

<http://sci-lib.com/article1682.html>

### **Виявлено мутацію, пов'язану з розвитком бічного аміотрофічного склерозу**

Виявлено раніше невідому генетичну мутацію, пов'язану з розвитком бічного аміотрофічного склерозу (БАС). Можливо, її вдасться використати для підвищення ефективності боротьби із цим захворюванням.

Д-р Майкл Стронг (Michael Strong), декан факультету медицини і стоматології (Schulich School of Medicine & Dentistry), співробітник Інституту робототехніки університету Західного Онтаріо, та його колеги виявили мутації в гені ARHGAP28, що є в геномі хворих на БАС. Аналізуючи спадкові та спорадичні форми захворювання, вони виявили, що практично у всіх розглянутих випадках в організмі виявляються аномальні протеїни — продукти зазначеного вище гена.

Бічний аміотрофічний склероз, відомий як хвороба Лу Геріга, — тяжке прогресуюче захворювання, за якого відбувається ураження рухових нейронів, що забезпечують зв'язок м'язових волокон з головним мозком. За даними статистики, 90% людей,

яким ставлять такий діагноз, умирають у середньому через п'ять років з моменту виявлення хвороби. Зараз у Канаді налічується близько 2 тис., а в США 30 тис. людей, які живуть з діагнозом БАС.

Автори проведеного дослідження переконані в тому, що БАС — це порушення метаболізму РНК, а саме іРНК. Учені вважають, що мутантний протеїн відіграє принципово важливу роль у розвитку захворювання.

Д-р Стронг констатує, що кожного разу, коли вчені стикаються з деградацією клітин, вони виявляють цей протеїн, який накопичується у клітинах в аномальній кількості. На його думку, виявлення мутації в гені, що кодує зазначений протеїн, є великим досягненням.

На відміну від багатьох протеїнів, які виконують лише одну функцію, аномальний протеїн, що його виявлено в нормі, виконує дві функції. Одна його частина взаємодіє з РНК, тоді як друга бере участь у процесі регенерації. Вчені вважають, що функції, які виконує цей протеїн, перешкоджають одна одній, тобто він не може виконувати обидві функції одночасно.

На думку д-ра Стронга, у разі наявності БАС відбувається зміна частини протеїну, що відповідає за взаємодію з РНК, при цьому втрачається здатність відповідати на виникнення клітинних ушкоджень. Учений вважає, що зараз потрібно з'ясувати, як саме і що перемікає протеїн за виконання тих чи інших функцій.

*Джерело:*

<http://sci-lib.com/article1677.html> і  
<http://www.hindawi.com/journals/nri/2012/806306/>

### **Експериментальна терапія допомагає подолати гематоенцефалічний бар'єр під час лікування неврологічних хвороб**

Дослідникам вдалося вирішити серйозну проблему, що стосується лікування захворювань головного мозку. Розроблена ними нова експериментальна молекулярна терапія допомагає долати гематоенцефалічний бар'єр під час лікування неврологічної лізомальної хвороби в організмі мишей.

Результати роботи, проведеної дослідниками Дитячого госпіталю при Медичному центрі Цинциннаті (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, США), опубліковано в журналі *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*.

Керівник дослідження Дао Пан (Dao Pan), співробітник Інституту онкологічних та гематологічних захворювань (Cancer and Blood Diseases Institute) при Дитячому госпіталі констатує, що в ході цієї роботи було створено методику застосування неінвазивних процедур, що дає змогу долати гематоенцефалічний бар'єр і доставляти великі молекули терапевтичних агентів для лікування неврологічних хвороб, зумовлених накопиченням лізосом. Це відкриття сприятиме розробленню лікарських препаратів, які можна буде протестувати за інших захворювань мозку, таких як хвороби Паркінсона та Альцгеймера.

Вчені одержали високомолекулярну речовину, з'єднавши частину протеїну, так званого аполіпопротеїну Е (APOE), з терапевтичним лізосомальним ферментом  $\alpha$ -L-іду-рондазою (IDUA). Назвавши отримані речовини IDUAe1 і IDUAe2, дослідники спочатку використовували їх для оброблення культивованих у лабораторії клітин людей, хворих на мукополісахаридоз типу I (MPS I). Окрім того, одержані речовини було протестовано на моделі МПС I на мишах.

Мукополісахаридоз типу I є одним з найпоширеніших лізосомних захворювань, що вражають центральну нервову систему, а у формі, що рідко трапляється, виявляється як синдром Гурлера. У людини проявами захворювання можуть бути гідроцефалія, відставання в розвитку або когнітивні відхилення. Якщо не проводити лікування, багато пацієнтів помирають, не досягнувши й 10-річного віку.

Лізосоми є частиною внутрішнього вмісту клітини, яка виступає в ролі системи утилізації відходів і сприяє очищенню клітин та зберіганню нормальної функції. У разі лізосомної хвороби, такої як MPS I, у лізосомах відсутні ферменти, які є необхідними для розщеплення певних речовин. Це призводить до накопичення продуктів метаболізму в клітинах і порушення їх функціонування.

За MPS I у клітинах відсутній фермент IDUA, унаслідок чого в головному мозку та інших органах відбувається накопичення глікозаміногліканів. У ході цього дослідження вчені випробували процедуру доставлення IDUA в клітини головного мозку, попередньо розробивши спосіб доставлення ферменту через гематоенцефалічний бар'єр до нейронів.

Гематоенцефалічний бар'єр є фізіологічною перешкодою, яка змінює проникність дрібних кровоносних судин — капілярів — у мозку. Її мета полягає в захисті мозку, запобігаючи проникненню лікарських пре-

паратів, патогенних мікроорганізмів та інших чужорідних субстанцій у тканини головного мозку. Саме тому цей бар'єр становить проблему під час лікування захворювань мозку за допомогою ліків.

Дослідники експериментували з низкою похідних ApoE — протеїном, який зв'язується з рецепторами жирних кислот на клітинах ендотелію, що вистилають внутрішню поверхню капілярів гематоенцефалічного бар'єру. Вони виявили, що приєднання компонентів ApoE до ферменту IDUA дозволяє модифікувати протеїн, надавши йому здатності приєднуватися до ендотеліальних клітин і проходити їх, потрапляючи в тканини мозку.



**Дослідники вирішили серйозну проблему в лікуванні захворювань головного мозку, створивши експериментальну молекулярну терапію, що дає змогу долати гематоенцефалічний бар'єр для лікування неврологічних лізосомних хвороб у мишей (фото: © pixologic / Fotolia)**

Дослідники ввели експериментальний препарат IDUAe1 у хвостову вену мишей з MPS I. Встановлено, що, на відміну від доступних на цей час немодифікованих ферментних препаратів, модифікований фермент проникає через гематоенцефалічний бар'єр і потрапляє в нейрони мозку та астроцити залежно від дози. У клітинах мозку мишей нормалізувався рівень глікозаміногліканів і лізосомальних ферментів бета-гексозамінази. У разі продовження лікування шляхом генної терапії з використанням гемопоетичних стовбурових клітин нормальний рівень цих речовин зберігався до кінця п'ятимісячного періоду спостереження.

Дослідники мають намір проводити далі доклінічні випробування з метою підтвердження ефективності препарату на основі IDUA для лікування MPS I, маючи водночас на увазі, що застосування результатів, одержаних на лабораторних мишах, до людини,



може зумовити додаткові труднощі. Крім того, вчені планують перевірити можливість розроблення подібних нейротерапевтичних препаратів, що долають гематоенцефалічний бар'єр, для лікування інших захворювань.

*Джерело:*

<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130204153712.htm>

### **Пияцтво підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу шляхом стимуляції розвитку інсулінорезистентності**



Пияцтво — останній крок на шляху до алкоголізму. Як показують результати дослідження, проведеного співробітниками Інституту вивчення проблем ожиріння, діабету і обміну речовин при Медичному комплексі Маунт-Синай (Diabetes Obesity and Metabolism Institute at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai), пияцтво спричинює резистентність до інсуліну — патологію, яка суттєво підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу. Як з'ясувалося, алкоголь порушує роботу інсулінрецепторної сигнальної системи.

Професор Крістоф Буттнер (Christoph Buettner), провідний автор дослідження,

пояснив, що інсулінорезистентність — це патологія обміну речовин, що призводить до виникнення цукрового діабету 2-го типу та атеросклеротичної хвороби серця (атеросклеротичного звуження коронарних артерій). Організм людини, яка регулярно багато п'є протягом років (нехай навіть один раз на тиждень), може протягом тривалого часу (аж до декількох років) перебувати в стані нечутливості до дії інсуліну.

У рамках проведеного дослідження автори піддавали щурів дії алкоголю протягом трьох днів поспіль. Так учені намагалися розвинути в організмі тварин стан, аналогічний тому, що розвивається в організмі людини, яка п'є регулярно й багато. Контрольна група тварин отримувала ту саму кількість калорій (без алкоголю). Після того як алкоголь перестав виявлятися в крові, дослідники аналізували метаболізм глюкози за допомогою або тестів на толерантність до глюкози, або інфузій інсуліну. У плазмі крові тварин, які зазнавали дії алкоголю, виявляли підвищений вміст інсуліну (порівняно з контрольною групою).

Підвищений вміст інсуліну в плазмі крові — основний компонент метаболічного синдрому (групи факторів, які підвищують ймовірність розвитку цукрового діабету 2-го типу, атеросклеротичної хвороби серця та інсульту).

Більш докладний опис результатів проведеного дослідження можна віднайти в журналі *Science Translational Medicine*.

*Джерело:*

<http://sci-lib.com/article1695.html>

*Матеріал підготувала  
О. С. Виноградова*