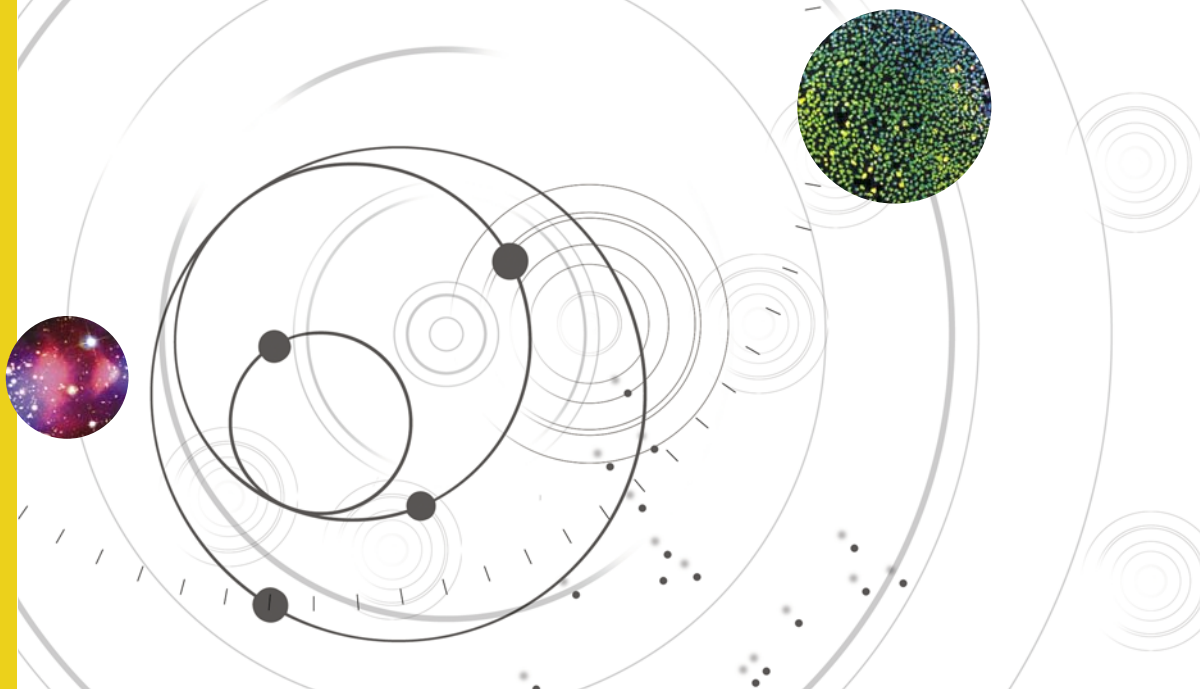


ПОПАСТЬ

В ДЕСЯТКУ



В конце 2011 г. авторитетные научные и информационные журналы по сложившейся традиции подвели итоги года, составив списки наиболее важных научных достижений. На этот раз эксперты *Science* – одного из самых известных и старейших изданий – озвучили также десятку наиболее важных научных результатов первого десятилетия XXI в. Учитывая стремительное развитие технологий и инструментальных методов исследования, не удивляет тот факт, что оба ТОПа составили открытия в областях, «полярных» по масштабам исследуемых объектов. Темная материя Вселенной – и темновые некодирующие участки генома, внесолнечные планеты – и ископаемая ДНК, марсианский лед – и микробное сообщество человеческого тела... Это лишний раз свидетельствует, что наука нашего времени из удела гениальных одиночек во многом превратилась в эффективное производство знаний, в котором участвуют сложное дорогое оборудование, выстроенная инфраструктура и интернациональные исследовательские коллективы.

Ярким примером этой тенденции служит появление таких новых дисциплин, как палеогенетика и палеогеномика. Так, объединенными усилиями археологов

и молекулярных биологов, поставивших «на поток» секвенирование древней ДНК, удалось доказать, что обнаруженные на Алтае новосибирскими исследователями ископаемые останки человека принадлежат новому виду гоминидов. Долгое время сосуществуя с человеком современного физического типа, этот вид оставил свой «след» в генофонде сегодняшнего населения планеты.

По нашей просьбе известные российские ученые прокомментировали некоторые из открытий, вошедших в «горячие десятки» журнала *Science*. Выбор как научных результатов, так и комментаторов – специалистов в соответствующих областях знания – преследовал цель показать состояние и оценить перспективы отечественной науки по самым актуальным направлениям современных исследований.

Нашу подборку завершает наш собственный рейтинг десяти крупнейших научных открытий в биологии и медицине – дисциплинах, наиболее интересных и близких широкой читательской аудитории. Рейтинг подготовил наш постоянный автор и популяризатор науки, молекулярный биолог Д. О. Жарков из новосибирского Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Клетка: из зрелости – в детство

То, что клетки ранних эмбрионов способны превращаться в любые клетки взрослого организма, ученые знают уже три десятилетия. Однако этические проблемы, связанные с использованием эмбрионов, мешали и до сих пор мешают широкому применению таких недифференцированных клеток в медицине. Эти ограничения клеточных технологий удалось преодолеть в 2006 г., когда был открыт простой способ «возвращать в детство» зрелые клетки взрослого организма. Это открытие десятилетия может означать, что революция в медицине уже не за горами

Каждый из нас когда-то был одной клеткой. С того самого момента, когда сперматозоид слился с яйцеклеткой, образуя зиготу, и до тех пор, пока эта клетка не поделилась на дочерние. Потом каждая из этих клеток поделилась еще раз, и еще, и еще...

Сейчас в каждом из нас около пятидесяти триллионов клеток. Какие-то из них проводят нервные импульсы, другие производят соляную кислоту в желудке или инсулин в поджелудочной железе, а некоторые толстым слоем «облагораживают» талию. Так из одной оплодотворенной яйцеклетки получилось множество разных типов дифференцированных клеток. Воротят, что зигота *тотипотентна*, т.е. способна дать начало вообще любым клеткам организма, даже тем, которых у читателей этой статьи уже давно нет – например, клеткам плаценты эмбриона.

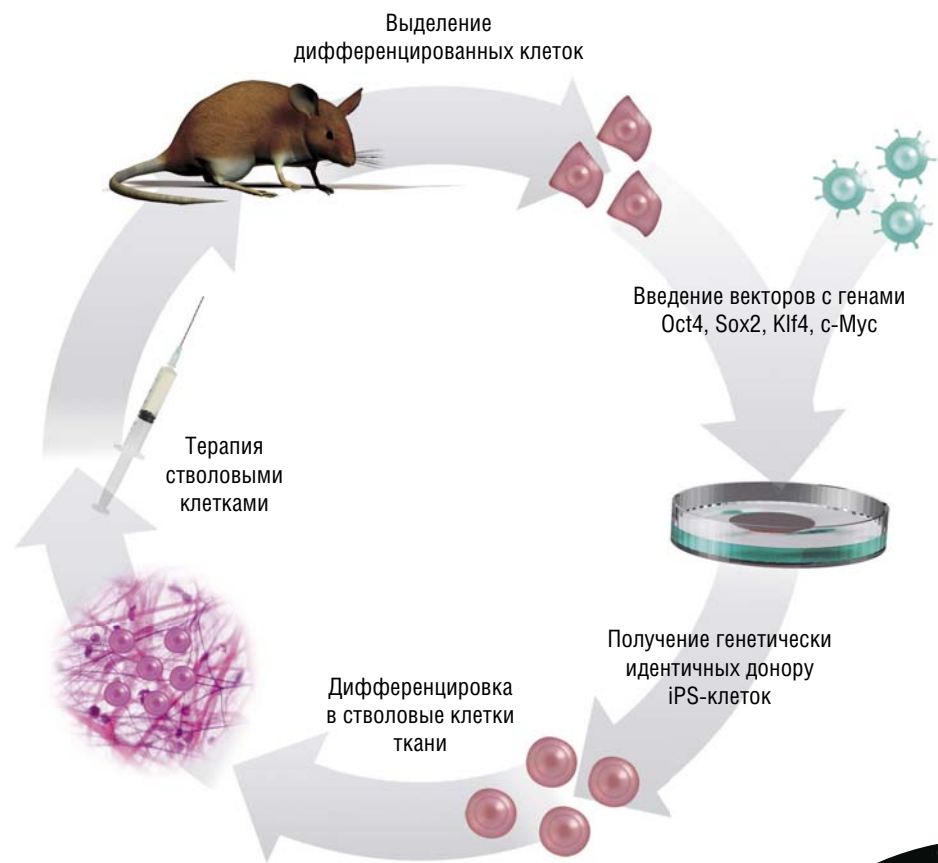
Хотя тотипотентность в процессе развития теряется очень быстро, клетки эмбриона на самых ранних стадиях развития сохраняют *плюрипотентность* – способность порождать любые клетки, которые в принципе имеются во взрослом организме. В ходе дальнейшего развития организма *эмбриональные стволовые клетки* постепенно теряют свою плюрипотентность: сначала они превращаются в *мультипотентные* – способные давать начало многим, но уже не всем клеточным типам, затем в *олигопотентные* – предшественники только немногих типов клеток, и так далее. Наконец, многие клетки в конце концов становятся *терминально дифференцированными*, т.е. приобретают свою окончательную форму и функцию и далее уже не делятся (ярким примером таких дифференцированных клеток являются эритроциты – клетки крови, которые лишены клеточного ядра).

Впервые эмбриональные стволовые клетки были получены из мышечных эмбрионов английскими исследователями М. Эвансом и М. Кауфманом в Кембридже в 1981 г., причем Эванс за это достижение был впоследствии удостоен Нобелевской премии. Но прошло еще 17 лет, прежде чем американец Д. Томсон смог сделать то же самое с эмбриональными стволовыми клетками человека. Довольно скоро после этого эмбриональные стволовые клетки, содержащиеся в клеточной культуре вне организма, научились превращать в клетки почти любых типов. На горизонте замаячила революция

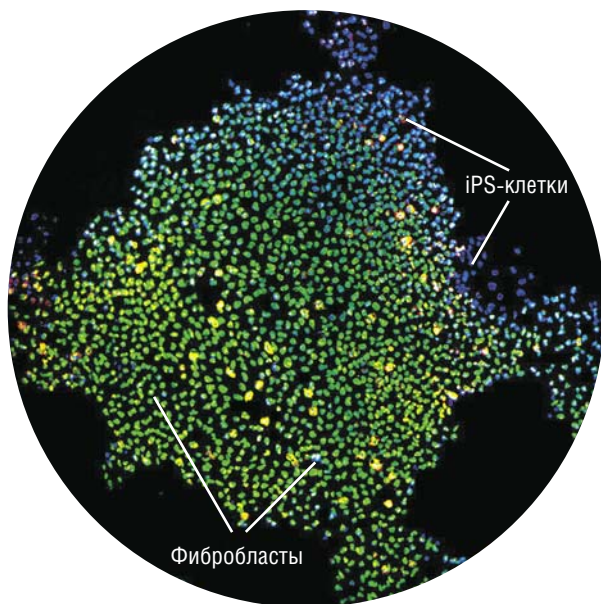


ЖАРКОВ Дмитрий Олегович – доктор биологических наук, заведующий группой взаимодействия биополимеров Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Победитель конкурса Фонда содействия отечественной науке «Лучшие ученые РАН» 2004–2005 гг. Автор 69 научных публикаций и 1 патента

Ключевые слова: микробиом, метагеномика, энтеротип, желудочно-кишечный тракт, иммунитет.
Key words: microbiome, metagenomics, enterotype, gastrointestinal tract, immunity



Так из донорских дифференцированных клеток путем перепрограммирования получают стволовые клетки для любой ткани. Этот способ открывает новые возможности лечения различных заболеваний, в том числе наследственных, обусловленных мутациями в генах. В последнем случае на стадии iPS-клеток проводится необходимая коррекция генотипа



Плюрипотентные стволовые клетки можно получать из различных дифференцированных клеток организма, таких как форменные элементы крови или фибробласты – клетки кожи. Флуоресцирующая микроскопия. Фото J. Yu (University of Wisconsin-Madison School of Medicine and Public Health, Morgridge Institute for Research)

в медицине: внезапно появилась реальная возможность замещать больные клетки или погибшие в результате инфаркта или инсульта, болезни Паркинсона или Альцгеймера, при травмах спинного мозга, диабете, слепоте, и даже при утере зубов и волос...

На фоне таких головокружительных перспектив неразрешимой оставалась одна принципиальная задача: откуда брать эмбриональные стволовые клетки для взрослого пациента? Ведь они должны быть генетически идентичны собственным клеткам организма, иначе иммунная система их отторгнет.

Все изменилось в первом десятилетии нынешнего века, когда японский ученый С. Яманака (2006) показал, что даже терминально дифференцированные клетки можно «перепрограммировать», вернув в плюрипотентное состояние. Такие клетки сейчас принято называть *iPS-клетками* (от *англ.* «индуцированные плюрипотентные стволовые клетки»).

Оказалось, что для перепрограммирования клеток достаточно ввести в них сконструированные на основе вирусов активные генетические конструкции, несущие

четыре определенных гена. Белки, кодируемые этими генами, представляют собой так называемые *транскрипционные факторы*, которые связываются с определенными участками ДНК в регуляторных районах других генов, меняя их активность.

Комбинация этих генов может вернуть почти любой клетке «эмбриональные способности», но в некоторых случаях для превращения одного типа клеток в другой требуется приложить гораздо меньше усилий. Например, чтобы вернуть плюрипотентность клеткам-предшественникам нейронов, достаточно ввести в них один ген, а клетку печени можно превратить в клетку поджелудочной железы, вырабатывающую инсулин, парой других генов. Но вот какие именно гены меняют свою активность под влиянием этих перепрограммирующих факторов, в результате чего клетка меняет свою сущность, в большинстве случаев пока остается загадкой. Позднее, кстати сказать, были разработаны и другие способы перепрограммирования клеток – без участия вирусных конструкций, а с помощью только белков, специальных регуляторных РНК или других, небольших, молекул, способных регулировать активность генов.

Главная причина, по которой iPS-клетки привлекают такое пристальное внимание (Яманака получил все престижнейшие научные премии, кроме Нобелевской, которая тоже наверняка не за горами), лежит вовсе не в их интереснейших свойствах, а в этической плоскости. Ведь для получения плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток нужны человеческие эмбрионы на ранних стадиях развития. В начале 2000-х гг. велись даже острые дискуссии о том, насколько этически было бы клонировать пациента, получить генетически идентичные ему эмбриональные стволовые клетки из эмбриона и использовать их для медицинских целей.

Можно по-разному относиться к допустимости такой практики, признавать или не признавать дробинку из сотни развивающихся клеток за человеческое существо, но обойти моральные вопросы здесь все равно не удастся, а достичь удовлетворяющего всех консенсуса, как показывает жизнь, невозможно. Открытие iPS-клеток дало надежду, что появился – или вскоре появится – «этически чистый» и неограниченный источник стволовых клеток. И хотя пока такие клетки по своим свойствам не полностью аналогичны эмбриональным клеткам, а также обладают высоким потенциалом вызывать раковые опухоли, мало кто сомневается в их перспективном будущем.

Сегодня перепрограммирование клеток прочно заняло место в списках самых многообещающих биомедицинских технологий. Возможно, свой вклад в эту историю смогут внести и ученые, работы которых связаны с исследованиями регуляции активности генов.

Известно, что эти процессы в ходе развития клетки регулируются за счет биохимической реакции метилирования, когда специальные ферменты присоединяют метильную группу CH_3 к *цитозину* – одному из азотистых оснований, входящих в состав нуклеотидов ДНК. Такому изменению подвергается только тот цитозин, который в цепочке ДНК соседствует с другим азотистым основанием – гуанином. И таких кусочков ДНК много именно в регуляторных областях генов.

Объемистая метильная группа служит отличным ориентиром для специальных белков, которые связываются с метилированной ДНК и мешают проявлению активности генов. У клеток, которые продвинулись по пути специализации достаточно далеко, метилированы и, соответственно, инактивированы многие гены – просто потому, что они этим клеткам уже не нужны.

Химическая связь между метильной группой и ДНК очень прочна. Конечно, при делении клетки во вновь построенную цепь ДНК будет включаться нормальный цитозин, и через несколько циклов деления в каких-то дочерних клетках метилирование в этом месте может исчезнуть. Однако большинство дифференцированных клеток теряет способность к делению, да и в тех клетках, что ее сохранили, активно работают ферменты, поддерживающие метилирование.

Но значит ли это, что метилирование необратимо? Оказывается, нет. В 2009 г. были открыты сразу два способа, которые клетки используют для активного деметилирования, и оба они оказались основаны на системе репарации* («ремонта») ДНК, которую клетка сама же сначала целенаправленно повреждает!

Изучением процессов деметилирования генов сегодня занимаются и в группе взаимодействий биополимеров Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск) в содружестве с учеными из Парижского университета. Вполне вероятно, что на основе результатов исследования работы систем репарации ДНК удастся создать новые, более эффективные методы перепрограммирования клеток.

* О системе репарации ДНК читайте в «НАУКЕ из первых рук» (№ 6, 2006 г.; № 3, 2007 г.; № 4, 2009 г.)

Литература
Аксенова Л. Особенности национальной регенерации // Наука и жизнь. 2012. № 2. С. 32–37.
Мальцева В.В., Болдырев А.А. Снова о стволовых клетках // Химия и жизнь. 2009. № 9. С. 18–23.
Хохедлингер К. Персональные целители // В мире науки. 2010. № 7. С. 24–31.