

Первый пошел!

Генетическая панацея от рака исцелила мышей и готовится к испытанию на людях

Источник: https://lenta.ru/articles/2016/09/06/crispr_cas/

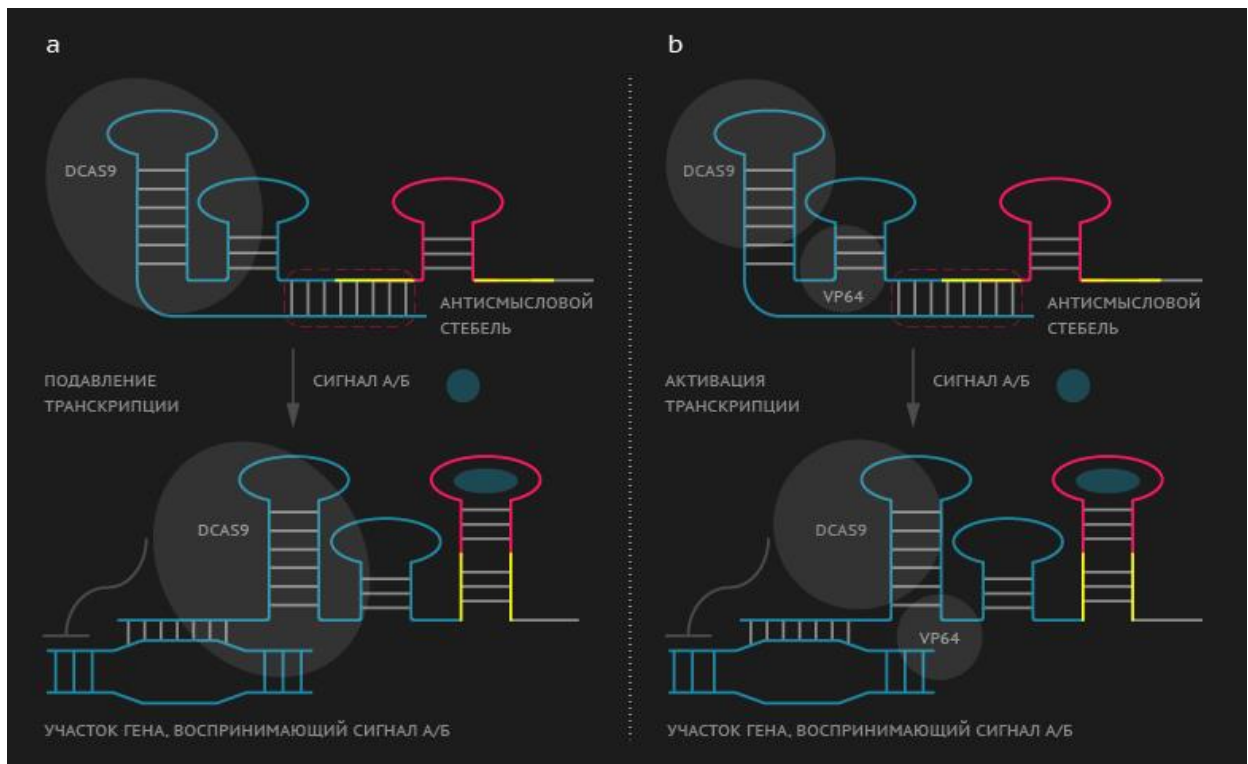
В новой статье, опубликованной в журнале Nature Methods, китайские ученые предложили способ борьбы с раком с помощью системы CRISPR-Cas9. Удалось перепрограммировать злокачественные клетки мышей и уменьшить размер опухолей. «Лента.ру» раскрывает подробности прорывного исследования.

Жизнедеятельность любого организма подчинена сигнальным путям, сложившимся у него внутри. Определенные молекулы способны включать и выключать гены в различных тканях, контролировать активность белков в них, а также выполнять определенные функции, например, бороться с вторгшимися вирусами или бактериями. Ученые шаг за шагом распутывают сложные внутриклеточные схемы, применяя различные технологии. Главная цель — определить связь между поступающим из окружающей среды сигналом и изменением состояния клетки. Это позволит контролировать ДНК и, соответственно, всю клетку.

Для модификации сигнальных схем применяют небольшие специальные молекулы, светочувствительные белки, соединяющиеся с ДНК, и другие методы. Однако все они требуют много времени и больших усилий (для каждого конкретного гена конструируется собственный регулятор). Поэтому биотехнологи ищут относительно быстрый и дешевый способ раскрыть внутренний мир клетки. В идеале это должна быть технология, способная интегрировать информацию, которая содержится во многих не связанных друг с другом молекулах.

Один из многообещающих способов основан на знаменитой системе CRISPR-Cas9, редактирующей геном, когда в ДНК вносятся точечные изменения. Проблема в том, что область применения этой системы сильно ограничена неспособностью белков Cas9 взаимодействовать с различными сигнальными молекулами. Тем не менее китайским ученым из Шэньчжэньского университета удалось приспособить CRISPR-Cas9 к сигнальным путям.

CRISPR-Cas9 — это своеобразная иммунная система бактерии против вирусов. Состоит из ДНК-кассет (собственно CRISPR), образованных повторяющимися участками и разделяющими их уникальными последовательностями — спейсерами. Спейсеры представляют собой «слежки» ДНК вирусов-бактериофагов, которые проникают внутрь бактерий и уничтожают их, если не встречают достойного сопротивления. Если ни один спейсер не соответствует какому-либо фрагменту ДНК вируса, бактерия обречена. В противном случае спейсер нацеливается на определенный ген бактериофага и указывает белку Cas9 (своего рода молекулярным ножницам), где произвести разрез.



Китайские ученые поместили систему CRISPR-Cas9 в основу платформы, объединяющей рибопереключателю с РНК-гидом (гРНК), что позволило создать новый класс молекулярных комплексов, именуемых сигнальными кондукторами.

Рибопереключателю называют особые участки матричной РНК (мРНК), способные связываться со специфическими малыми молекулами. В результате изменяется пространственная структура мРНК, что влияет на ее возможность обеспечивать на рибосомах синтез определенного белка.

Ученые модифицировали РНК-гид, соединив его с молекулой (аптамером), способной получить сигнал (связавшись со специфичным веществом). Таким образом, гРНК — это гибрид, состоящий из рибопереключателю и модуля, несущего белок Cas9, который подавляет ген или активирует его. В отсутствие специфического сигнала нуклеотиды модуля спариваются друг с другом по принципу комплементарности, образуя «стебель», в результате чего гРНК не может связаться с ДНК и внести в нее изменения.



Если аптамер соединяется с молекулой А (или В), служащей сигналом, то это приводит к структурным изменениям в гРНК. В результате она взаимодействует с определенным участком гена, который, например, отвечает за образование сигнала В (или А). Это позволяет превратить гидовую РНК в платформу, объединяющую детектирование одного входящего сигнала и образование исходящего сигнала.

Такая система, по мнению ученых, способна перепрограммировать дефектные клетки, чтобы они подавляли сигнал, вызывающий рост опухоли, и

вырабатывали тот, что способствует ее уменьшению. РНК-гид был модифицирован так, чтобы он активировался сигналом, который обычно вызывает рак. В результате система CRISPR-cas9 включает два гена-супрессора, останавливающих рост злокачественных клеток. В другом эксперименте перепрограммированные клетки в присутствии онкогенных факторов запускали процессы самоуничтожения. Опухоли у мышей с модифицированными клетками оказались меньше, чем злокачественные образования у контрольных животных.

Александр Еникеев