

# МикроРНК, вездесущие и всемогущие: рак будет под контролем

«В XVIII столетии все найденные во Франции метеориты доставлялись в королевскую Академию наук. И её президент, знаменитый химик Антуан Лавуазье, наложил однозначную резолюцию: «Камни с неба падать не могут, потому что на небе камней нет» (что не мешало ему открыть кислород). МикроРНК — это такие же «небесные камни», которых до последнего времени будто бы не было». Этими словами доктор биологических наук Николай Николаевич Колесников из Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН начал рассказ об открытии, способном избавить человечество от одного из самых опасных недугов.

— При подозрении на онкологические заболевания у нас в стране по сей день применяются такие диагностические методы, что обнаруживают сразу 3-ю или уже 4-ю стадию. Физикальное обследование, УЗИ, МРТ, биохимические маркеры позволяют диагностировать рак более точно, но беда в том, что эти методы начинают применяться, когда больной ощутил себя таковым, стал жаловаться на боли и дискомфорт. Решение проблемы может быть в обнаружении заболевания на ранних стадиях и, соответственно, получения надёжных маркеров для этого. Тогда можно будет проводить скрининг населения по всему спектру онкозаболеваний, тогда как сейчас массово ведут обследования по опухолям молочной железы у женщин и простаты у мужчин, причём последние этого стараются избежать.

## Двадцать лет спустя

Если широкий и достоверный скрининг является актуальнейшей задачей практической медицины, то роль фундаментальной науки — в том, что она берет за разработку новейших направлений. Открытие микроРНК и её функций стало, без преувеличения, гигантским прорывом. Обнаружили её на традиционных лабораторных объектах, нематоде и дрозофиле: как видите, к ним не следует относиться пренебрежительно. И случилось это всего-то 20 лет назад, в 1993 году, в лаборатории Виктора Амброза (Дартмутская медицинская школа, Великобритания). А спустя ещё 10 лет пришло понимание того, что эти молекулы не только связаны с процессами развития клеток и всего организма — они вездесущи, они есть в клетке и межклеточном пространстве, их много, они разные...

МикроРНК обнаружены даже у вирусов! Более того, вирус именно своими микроРНК воздействует на клетку, подавляя её, и затем беспрепятственно размножается. По словам академика Игоря Федоровича Жимулёва, микроРНК служит вирусу как переключатель наследственного аппарата, «сажаясь» на продукты генов нормальной клетки, после чего клетка синтезирует сотни новых вирусов и погибает. МикроРНК многолики и универсальны. Если говорить о человеческом организме, то, начиная с эмбриональной стадии, они направляют процессы клеточной дифференцировки, как бы решая, каким клеткам образовывать почечную ткань, а каким — спинномозговую. МикроРНК управляют и ростом, и старением, и отмиранием клеток.

В 2001 году микроРНК была признана «молекулой года» по версии журнала Science. За 12 лет количество публикаций по этой теме превысило миллион. Наука получила информацию о принципиально новых регуляторах активности генов. Если раньше считалось, что гены регулируются в основном транскрипционными факторами, то теперь ясно, что существует мощный посттранскрипционный

сегмент, это как раз и есть микроРНК.

Ещё в 1953 году Уотсоном и Криком, впоследствии Нобелевскими лауреатами, была установлена структура ДНК, что ознаменовало начало эры молекулярной биологии (в нашей стране тогда как раз громили генетику). Фундаментальный принцип комплементарности оснований в двух цепях ДНК оказался универсальным и используется в процессах репликации и транскрипции. Эволюция ничего не выбрасывает, а использует в новых вариантах, как оказалось, и в случае микроРНК. В большинстве случаев микроРНК представляют собой короткие цепочки по 22 нуклеотида, которые, садясь на регуляторные участки генов, блокируют синтез того или иного белка. При этом одна микроРНК может регулировать работу сотни генов, и почти 80 % генома человека находится под их регуляцией. И напротив, один ген может регулироваться десятками микроРНК, получается встречная комбинаторика.

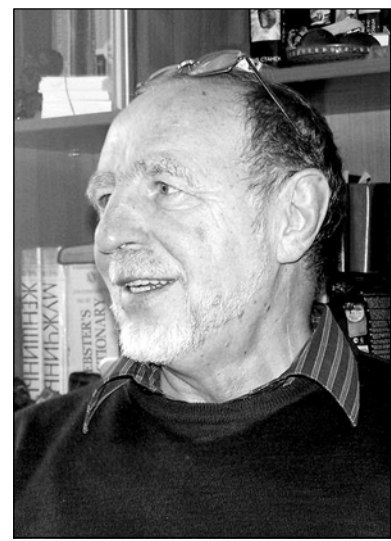
Именно эти механизмы могут объяснить различия (в регуляторных потенциалах геномов) между человеком и шимпанзе, ДНК которых совпадают на 98 %. Это как мелодии, извлекаемые из одних и тех же инструментов разными музыкантами. МикроРНК лежат в основе различий реакций головного мозга мужчин и женщин, особенностей органов человека, рас и народностей, и, что важно для нас, дерегуляция работы микроРНК формирует картины почти всех патологий: сердечно-сосудистых, онкологических, диабета, ожирения...

Наш организм содержит  $10^{14}$  клеток. Раньше считалось, что РНК за пределы клетки не выходят, а за межклеточные информационные связи отвечают гормоны. Но выяснилось, что клетки адресуют друг другу крошечные пузырьки, везикулы (за открытие которых присуждена Нобелевская премия 2013 года). А в везикулы заключена генетическая информация в форме тех же микроРНК. Клетки и ткани обмениваются адресными сигналами не только на грубом гормональном, но и на более тонком уровне, и это связь двухсторонняя. В ответ на «команду» одних клеток другим реакцией может быть не только её исполнение, но и встречный отклик. И наконец, те микроорганизмы, что живут и здравствуют в наших тканях и органах, тоже могут воздействовать на экспрессию генов посредством своих микроРНК. Так что выражение «человек есть то, что он ест» из философской метафоры становится буквальной, поскольку микрофлора формируется во многом за счёт питания. Например, в рисе есть микроРНК, которая участвует в метаболизме животной клетки. Ожирение и другие патологии, связанные с питанием, могут модулироваться микроРНК, поступающими в организм. Это кажется фантастикой, но это уже реальность, хотя исследования в этом направлении только начинаются.

## Парадигма, но не панацея

В области геномики, а также в изучении межклеточных (и в целом, биологических) взаимодействий в организме за счёт понимания функций микроРНК произошла смена парадигмы. Я читал последний релиз за июнь 2013 года: за счёт высокопроизводительных методов секвенирования в геноме человека выделено уже 1800 микроРНК, и это не предел. Но вспомним, что одна микроРНК может регулировать до ста генов: количество комбинаций нарастает, и они складываются в тонкую иерархическую систему, поскольку мы знаем и обратную связь, то есть программирование генами микроРНК. Эти знания уже сегодня позволяют решать такую проблему, как репрограммирование стволовых клеток: в 2011 году комплекс из всего пяти микроРНК дал выход в 30 % трансформированных клеток. Что же касается онкозаболеваний, то нахождение ключевой молекулы, ответственной за злокачественный рост клеток, даёт принципиальную возможность подавить процесс и повернуть его вспять. Исследования и эксперименты группы авторов из Йельского университета (США) в 2012 году показали, что при введении мышам с помощью наночастиц всего одной, но успешно подобранной микроРНК удаётся за два дня снять развитие лимфомы.

В нашем институте мы поставили перед собой две цели. Первая — разобраться с ролью микроРНК в механизме канцерогенеза, это очень сложно и получается только в широком сообществе. Вторая задача — более практического плана: создать метод диагностики, позволяющий на ранних этапах отличать доброкачественные образования от злокачественных, чтобы не подвергать пациента лишним процедурам и облегчить его существование хотя бы психологически. Когда человек не знает, что с ним происходит, это тяжело. При этом хотелось бы поделить обоснованным скепсисом: да простят меня некоторые коллеги, но я не верю в громкие заявления о том, что, дескать, уже сегодня найдены методики надёжного раннего диагностирования онкологических заболеваний. Даже отдельные, вроде рака молочной железы или аденомы простаты. Я так говорю потому, что сам испытал подобные иллюзии, а потом рассматривал подводные камни на этом пути. К диагностике ранних стадий мы идём медленно и поэтапно, через исследование плазмы крови и выделение из неё тех самых везикул (или экзосом), в которых содержатся интересные нас микроРНК. Но дальше возникает проблема определения нормы, диапазона статистических колебаний и явно критического уровня содержания этих микроРНК. Впереди много работы по сбору, обработке информации, её систематизации и оценке.



## Заграница нам не поможет

Замечу, что наш институт может позволить себе далеко не любые исследования — по прозаическим финансовым соображениям. Прибор, стоящий пять миллионов рублей, может потребовать расходных материалов ещё на 20. Мы пошли по пути кооперации, по пути использования методик и оборудования, минимальных по цене и удовлетворительных по результативности. Так, новосибирская компания «Вектор-Бест», в тесном сотрудничестве с которой проводится наша работа, производит почти все необходимые реагенты, начиная со специальных праймеров для идентификации микро-РНК и кончая наборами реактивов для проведения экспрессии. Фирма «Биорад» (США) дала нам прибор CFX в долг, причём на два года вперед.

Мы не можем объять необъятное и сосредоточились на трёх объектах: опухоли щитовидной железы, головного мозга и молочной железы. Работаем в тесной кооперации с 1-й городской больницей Новосибирска, НИИ травматологии и ортопедии, клиникой нейрохирургии, Новосибирским областным диспансером. Только теперь, после двух лет кропотливого труда понемногу становится понятно, какая степень экспрессии какой микроРНК может ассоциироваться с конкретным заболеванием. И здесь никакая «заграница» нам не поможет. Во-первых, наш пациент не поедет за сдачей анализа за границу, а во-вторых, у любого онкозаболевания есть региональные особенности. Мы планируем создать не просто диагностические панели, а адаптированные к тем или иным территориям. И эта цель видится достижимой в достаточно близкой перспективе. Наши специалисты уже ставили диагнозы по пиковым содержаниям тех или иных микроРНК, и эти диагнозы подтверждались традиционными методиками.

Проблема рака — это проблема первой клетки, вставшей на путь неконтролируемого деления. Вопрос в том, как её найти. Сегодня уже есть приборы, позволяющие определять абсолютное количество микроРНК в минимальном физическом размере, например, в микролитровом объёме крови. Стоит такой прибор 5,5 миллионов рублей. Но вопрос не только в его приобретении, но и в подготовке специалистов. Кадры! Я согласен с академиком И.Ф. Жимулёвым, который настаивает на открытии в НГУ кафедры молекулярной генетики на факультете естественных наук или на медицинском. В нашей стране мы видели центры, буквально напичканные современнейшими приборами стоимостью в сотни миллионов... на которых никому работать. Речь идёт не только о подготовке исследователей-практиков, но и о том, чтобы обычные врачи знали, что такое ген и что такое микроРНК. Новые технологии, которые работают уже сегодня, требуют кадров новой генерации. Иначе Россия рискует остаться на периферии этого прорыва.

Подготовил А. Соболевский  
Фото автора

## Наука в Сибири будет жить, пока к ней имеет интерес молодёжь

— В Новосибирске я бываю не часто. С коллегами из Института экономики мы поддерживаем рабочие отношения, общаемся в основном по интернету. Приехав сюда, я первым делом постарался встретиться с ними. Сама по себе идея собрать вместе молодых учёных из разных регионов, разных отраслей, практиков и теоретиков, даёт хорошие результаты, потому что все участники реализовали здесь какие-то свои планы, обсудили результаты своих исследований, послушали других, познакомились друг с другом и завязали творческие контакты, — сказал Виталий.

В работе конференции участвовали не только аспиранты и молодые ученые, но и студенты, например Анастасия Сиденко, студентка Алтайского государственного университета. Она впервые выступала на такой большой конференции. Доклад назывался «Оффшоры как источник экономического кризиса».

— Я проанализировала систему оффшорной индустрии, влияние её на динамику появления экономических кризисов, рассматривала с различных сторон, как оффшорный бизнес может оказаться источником кризиса, создавая определенные предпосылки через отток капитала, через перевод его в другие зоны, и создавая тем самым макроэкономический дисбаланс. Придание стране скрытого или официального оффшорного статуса может повлиять на то, что в кризисной ситуации ей будет отказано в международной помощи, как это было, например, в случае с Кипром. Участие в конференции, особенно такого высокого уровня, очень полезно будущим исследователям, и я лично получила новые знания и опыт, — сообщила Анастасия Сиденко.

Одним из инициаторов и на протяжении многих лет организатором конференции был недавно ушедший с поста пред-

седателя Совета молодых ученых института зав. сектором ИЭОПП к.э.н. **Вадим Манавинович Гильмундинов**, которого мы попросили оценить конференцию с позиции эксперта:

— В этом году конференция ещё более повысила свой статус — впервые число иногородних участников превысило число наших молодых учёных. Порадовала расширившаяся география участников — из разных регионов России приехали больше 30 человек, двое — из Венгрии, поэтому одна из секций была на английском языке. Помимо этого, второй год мы организуем видео-конференцию — это дает возможность молодым учёным, которым не удалось найти денег на поездку, выступить с докладом. Мне кажется, у оргкомитета все прекрасно получилось, и конференция была на высоте, — заключил В.М. Гильмундинов.

Подготовила В. Михайлова, «НВС»