

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ VI.53. ЭВОЛЮЦИОННАЯ, ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ И ЗАЩИТЫ ЧЕЛОВЕКА

Программа VI.53.1. Создание моделей патологических состояний человека: исследование генетико-физиологических, молекулярно-генетических и биофизических механизмов (координатор докт. биол. наук. А. Л. Маркель)

В Институте цитологии и генетики разработан новый метод полногеномного анализа ассоциаций — главного инструмента картирования генов человека. По точности анализа новый метод GRAMMAR-Gamma соответствует лучшим из существующих методов, тогда как по скорости превышает их на порядки. В настоящее время это единственный метод, который может быть использован для анализа полногеномных данных при анализе больших выборок с использованием всех описанных однонуклеотидных замен (рис. 44). С помощью нового метода проведено полногеномное картирование около 400 количественных признаков, описывающих метаболизм липидов. Идентифицированы новые локусы, контролирующиеся эти признаки.

Учеными Института биофизики построена экспериментальная с высокой степенью замк-

нутости модель биолого-технической системы жизнеобеспечения (БТСЖО) человека. Созданная система обеспечила непрерывное семимесячное поддержание массообменных процессов с утилизацией несъедобной растительной биомассы и минерализованных плотных и жидких выделений человека (рис. 45). Включение в состав растительного конвейера ценоза солеросов позволило вернуть в массообмен БТСЖО хлористый натрий и поддерживать его концентрацию в питательном растворе для полива ценоза пшеницы в пределах (375—1000 мг/л), не приводящих к нарушению процессов роста и развития пшеницы. Коэффициенты замкнутости по эссенциальным химическим элементам составляли: для С, N, P, Ca и Mg более 90 %, для K и S — более 87 %, для Na — 78 %.

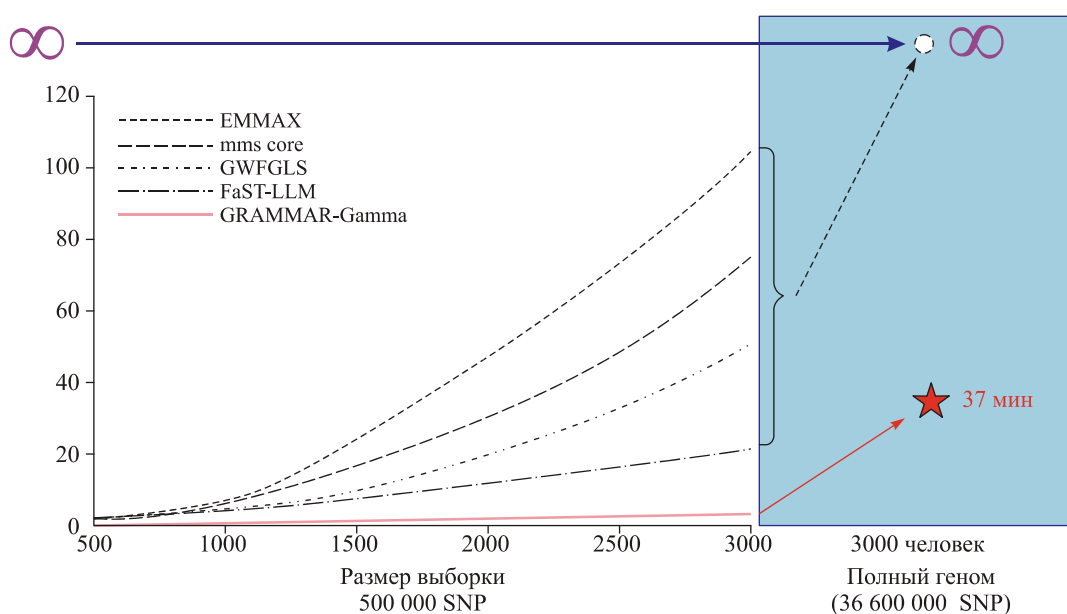


Рис. 44. Сравнение времени работы программы GRAMMAR-Gamma с временем работы самых быстрых из существующих в настоящее время программ анализа полногеномных данных.

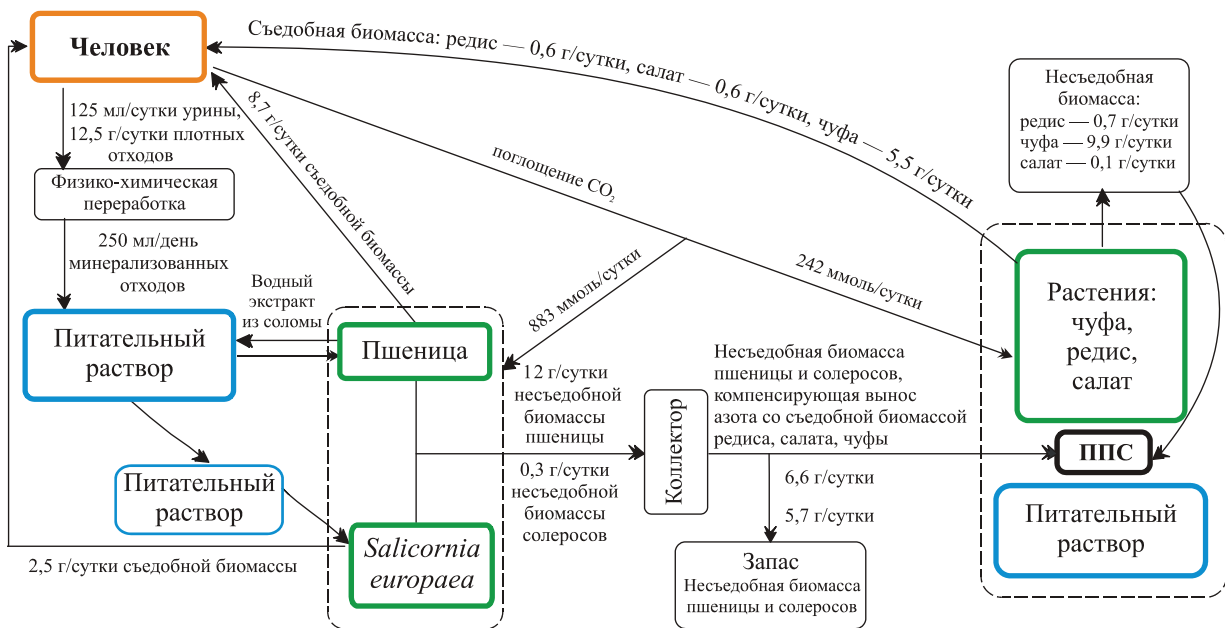


Рис. 45. Схема потоков вещества и взаимосвязь работы звеньев в системе.

Программа VI.53.2. Фундаментальные основы генетических и клеточных технологий для регенеративной медицины (координатор докт. мед. наук. А. И. Шевела)

Ученые Института химической биологии и фундаментальной медицины исследовали 81 семью, проживающую в Алтайском крае, отягощенную несколькими опухолевыми заболеваниями (так называемые раковые семьи). Было проведено определение мутаций в генах *BRCA1* и 2 и гене *P53*. Выявлено 10 мутаций гена *BRCA1* (восемь мутаций 5382insC и две мутации 4153delA), а также ранее не описанная мутация в восьмом экзоне гена *p53* — R306P (CGA→CCA) в семье, отягощенной по раку молочной железы, яичников и толстой кишки (рис. 46). Было показано, что обнару-

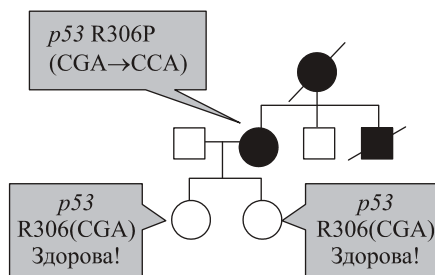


Рис. 46. Наследование мутации гена *p53* R306P (CGA→CCA) в семье, отягощенной по раку молочной железы, яичников и толстой кишки.

○ — женщина, □ — мужчина, ●■ — заболевшие. Перечеркнуты умершие.

женная у матери не известная доселе мутация отсутствует у двух дочерей и, следовательно, дочери не попадают в группу риска. Идентификация мутаций генов онкосупрессоров, приводящих к таким тяжелым формам заболевания, имеет как фундаментальный аспект для изучения молекулярно-генетических механизмов развития онкологических заболеваний, так и клинико-диагностическое значение.

Учеными этого же Института получены новые данные о представленности основных повторяющихся элементов ДНК в составе внеклеточной ДНК апоптического происхождения. Апоптоз индуцировали в культуре эндотелиальных клеток человека при помощи ингибитора топоизомеразы I — этопозида и выделяли свободные апоптические тельца из культуральной среды. Анализ геномной ДНК эндотелиоцитов и ДНК апоптических телец проводили на секвенаторе SOLiD3. Оказалось, что в апоптической ДНК по сравнению с геномной повышено содержание Alu-повторов, таких как AluJ, AluS и AluY, локализованных в эухроматине (рис. 47). Сателлитная ДНК в целом недопредставлена в составе апоптической ДНК, однако некоторые сателлитные повторы, такие как LSAU, SAT и GSAT, напротив, пере-

представлены. При помощи метилчувствительных количественных ПЦР показано, что эти повторы деметилированы в составе апоптотической и геномной ДНК и, следовательно, могут быть транскрипционно активны. Компьютерный анализ перепредставленных в апоптотической ДНК уникальных последовательностей показал, что они содержат сайты чувствительности к ДНКазе I и CpG-островки, деметилированные в составе ДНК эндотелиальных клеток. Данные секвенирования с последующим компьютерным анализом, а также данные метилчувствительных ПЦР свидетельствуют о преимущественном включении в состав апоптотических телец ДНК из деметилированных районов транскрипционно активного хроматина. Таким образом, для поиска циркДНК-мар-

керов необходимо в первую очередь тестировать регуляторные области генов, транскрипционно активных при исследуемых заболеваниях.

В этом же Институте разработаны оригинальные комплексные методы раннего выявления и консервативной коррекции нарушений мозгового кровообращения в системе позвоночных артерий. Создана комплексная программа оценки нарушений вегетативной нервной системы после ишемического инсульта на основе инфракрасной термографии, лазерной доплеровской флоуметрии и электронейромиографии, что позволяет разрабатывать индивидуальную программу реабилитации пациентов, перенесших инсульт (рис. 48).

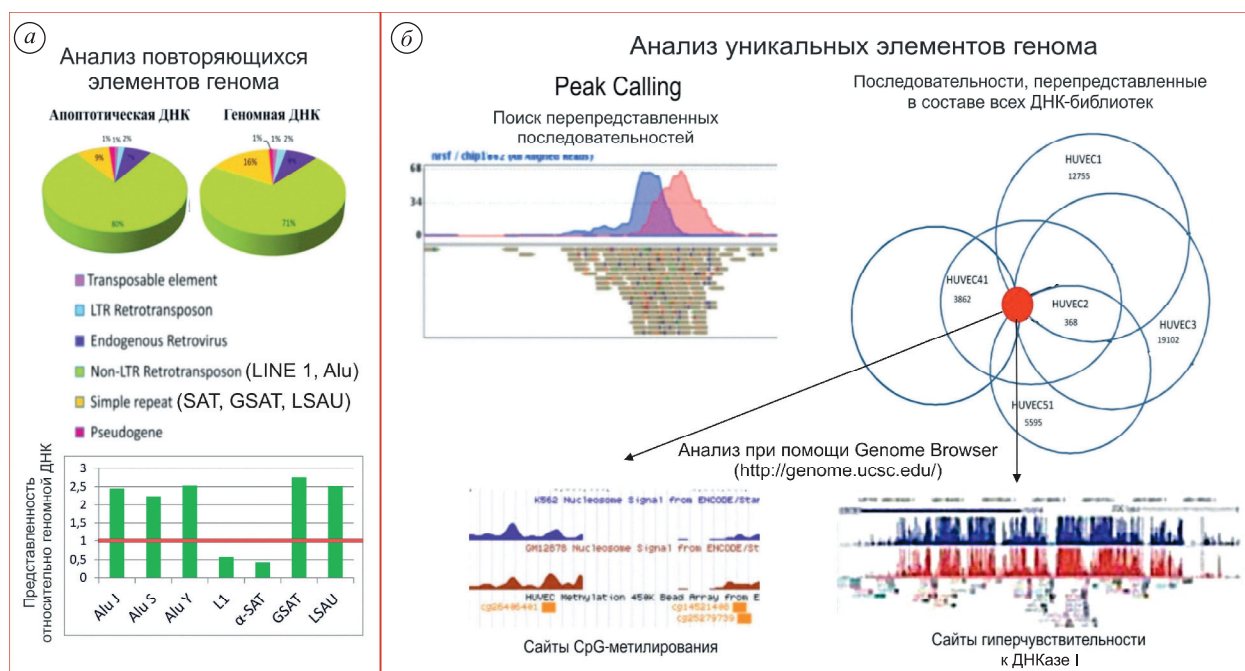
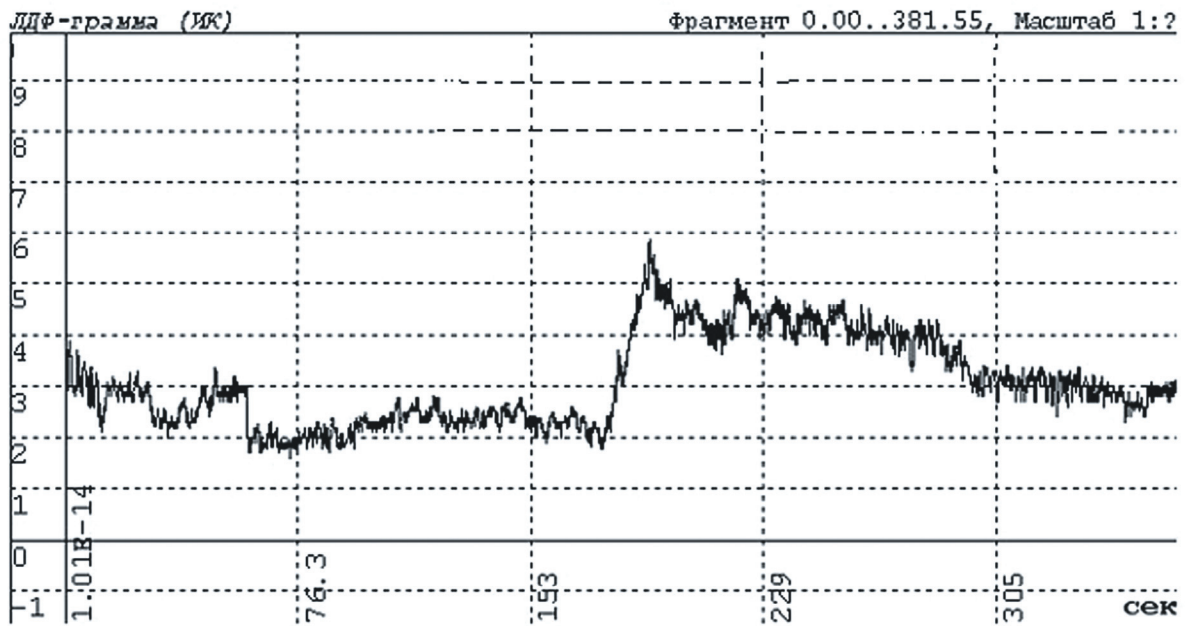
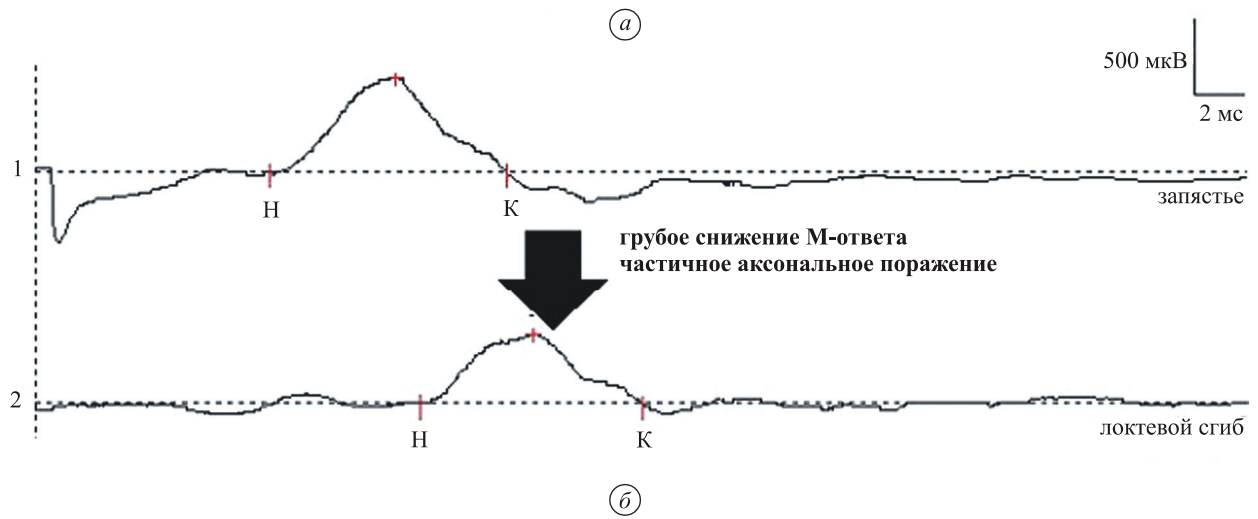


Рис. 47. Анализ повторяющихся (а) и уникальных (б) элементов генома.



| | | |
|---------|---------------|-------|
| Пациент | Р. [redacted] | Л. Г. |
| Дата | 1 [redacted] | |
| Область | [redacted] | |

пониженный уровень базовой микроциркуляции

Среднее арифметическое $M = 3.07$
 Среднее квадратичное отклонение $\sigma = 0.85$
 Коэффициент вариации $Kv = 27.77\%$

Рис. 48. Исследование состояния микроциркуляции и периферической нервной системы у неврологических пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения.
 а — электронейромиография; б — лазерная доплеровская флоуметрия.