

НОВОСТИ НАУКИ

Мутации - "водители" и "пассажиры"

Первые независимые, крупномасштабные исследования мутаций ДНК при различных типах онкологических заболеваний во многом способствуют дальнейшему составлению полного "ракового" генома человека.

Рак возникает в результате "накопления" мутаций и других наследственных изменений в восприимчивых к этим изменениям клетках. На сегодняшний день науке известны аномалии в 350 генах, участвующих в возникновении раковых заболеваний человека, однако истинное количество "раковых генов" неизвестно. Greenman и его коллеги [1] взяли за основу предыдущие исследования опухолей молочной железы, легких и мозга [2-4], идентифицируя мутации в генах, кодирующих все известные протеинкиназы - ферменты, регулирующие активность многих белков путём фосфорилирования. Наряду с анализом повторного секвенирования целого генома на примере меньшего числа раковых заболеваний молочной железы и колоректального рака, опубликованном Sjoblom [5], в октябре 2006 года, это исследование представляет собой, по существу, независимый краткий обзор ряда мутаций в различных видах онкологических заболеваний человека.

Greenman и соавторы [1] предприняли комплексное секвенирование генов, кодирующих 518 протеинкиназ в 210 раковых образованиях. Киназы участвуют во многих типах образования опухолей, и некоторые из них рассматриваются как мишени для лекарственных средств. Ошеломляющий успех противоопухолевого средства imatinib (Gleevec) в лечении хронической миелоидной лейкемии во многом объясняется подавлением киназы, известной как BCR-ABL, которая является продуктом гена, расположенного внутри транслоцированной хромосомы, специфичной для рака [6]. В анализируемой коллекции клеточных киназ, названной "kinome", Greenman и соавторы идентифицировали 1000 мутаций. Относительно часто мутации встречались при раке легкого, желудка, яичника, толстой кишки и почки, и редко при раке яичка и молочной железы, а также в карциноидных опухолях, которые обычно обнаруживаются в желудочно-кишечном тракте. Опухоли с дефектами в репарации несовпадающих участков ДНК "принютили" большое количество мутаций, в то время как в других типах опухоли никаких обнаруживаемых мутаций не выявлено. В различных видах рака характерные модели нуклеотидной замены варьировали в зависимости от различных типов ткани, вероятно, отражая влияние внешних мутагенов или дефектов в репарации ДНК.

К моменту выявления рака в этом процессе уже задействованы миллиарды клеток, несущих аномалии ДНК, которые инициировали злокачественную пролиферацию и многочисленные дополнительные генетические повреждения. Некоторые из этих вторичных мутаций появляются вследствие давления отбора в процессе онкогенеза (так называемые мутации-"водители"); другие могут быть случайными, "попутными" (мутации-"пассажиры"), возникающими вследствие мутационных воздействий, нестабильности генома или просто большого количества делений клеток, которые приводят к развитию клинически диагностируемого рака из единственной трансформированной клетки. Для того, чтобы отличить мутации-"водители" от мутаций-"пассажиров", Greenman использовал статистическую модель, сравнивающую полученное и ожидаемое соотношение синонимических (т.е. без аминокислотных замен) мутаций с несинонимическими мутациями (замена аминокислоты). Пропорциональное

увеличение соотношений несинонимических мутаций подразумевает давление отбора во время процесса образования опухоли (онкогенеза). В целом, 158 предполагаемых мутаций-"водителей" были обнаружены в 120 генах, кодирующих киназы. В отличие от периодически повторяющихся мутаций в гене, кодирующем BRAF киназу (входящую в семейство RAF-киназ), и ранее идентифицированных этой группой в злокачественных меланомах [7], большинство мутаций киназы, обнаруженные в различных видах опухоли, встречались лишь один раз.

Группа ученых под руководством Sjoblom [5] использовала другую стратегию, но добилась аналогичных результатов. Первоначальным секвенированием 13000 генов в 11 линиях (генетически однородных) клеток рака молочной железы и 11 линиях клеток колоректального рака они идентифицировали 1307 нуклеотидных изменений в 1149 генах, из которых 189 соответствовали разработанным критериям значимости. Несколько перекрывающихся мутаций-"водителей" идентифицированы между генами киназ, проанализированными в этих двух исследованиях, главным требованием которых стало очень большое количество образцов для оценки полной картины генетической разнородности в онкологии.

Национальный институт рака и Национальный исследовательский институт человеческого генома США предложили проект "Геном рака человека" [8], главной целью которого станет секвенирование 12500 опухолевых образцов (250 экземпляров из 50 различных типов онкологических заболеваний), уделив особое внимание исследованию 2000 генов, участвующих в онкогенезе. В ходе такого масштабного исследования ученым предстоит выявить периодически повторяющиеся мутации в подгруппах рака, что особенно важно для идентификации действительно значимых, "ведущих" мутаций. Тем не менее, небольшие нуклеотидные изменения внутри генов, обнаруживаемые секвенированием, составляют только подгруппу аномалий, лежащих в основе рака человека. Другие изменения включают: амплификацию и делецию гена [12], инактивацию генов посредством эпигенетического сайленсинга и хромосомные перемещения, которые также влияют на изменения в генах рака и которые нельзя обнаружить при секвенировании известных генов.

Проект "Геном рака человека", вероятно, станет дорогостоящим в момент существующего кризиса в американском финансировании биомедицинских исследований, и его окончательная оценка будет зависеть во многом от идентификации важнейших генетических повреждений, главная цель таких исследований - разработка более эффективных методов лечения на основе большого числа идентифицированных "ведущих" мутаций. Исключительная зависимость хронической миелоидной лейкемии от транслокаций BCR-ABL киназы [6] и зависимость 10% случаев немелкоклеточного рака легкого от мутированного рецептора эпидермального фактора роста (киназы) [9, 10] коррелирует с высокой чувствительностью этих опухолей к низкомолекулярным ингибиторам. Эти и другие генетически детерминированные, высоко чувствительные к лекарствам подгруппы рака, которые еще предстоит идентифицировать, объясняют феномен так называемой "онкогенной зависимости", в соответствии с которым только одно из многих генетических повреждений в опухоли оказывается наиболее уязвимым [11]. Мутантные киназы и другие критически измененные белки в клетках рака могут, таким образом, оказаться хорошими мишенями для лекарственных средств. Тем не менее, многие другие "ведущие" мутации, которые возникают при опухолевой прогрессии, могут и не влиять на саму опухоль. Поэтому необходим дополнительный функциональный скрининг для подтверждения возможного участия предполагаемых раковых генов в качестве терапевтических мишеней.

Такие предварительные исследования по секвенированию [1, 5] позволяют ученым составить более полное представление о мутационных процессах в различных типах онкологических заболеваний, что может во многом способствовать идентификации молекулярных механизмов, ответственных за иницирование и

прогрессию опухоли. Рассматривая возможность применения стратегий секвенирования к обширному числу образцов, взятых у онкологических больных, исследователи предостерегают: каждый геном рака несет множество уникальных аномалий, и не все идентифицированные мутации одинаково участвуют в проявлении и развитии рака. Комбинирование генетических и функциональных подходов необходимо для правильной идентификации подлинных мутаций-"водителей" и множества мутаций-"пассажира" на пути к онкогенезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenman C. et al. (2007) Nature, **446**, 153-158.
2. Stephens P. et al. (2005) Nature Genet., **37**, 590-592.
3. Stephens P. et al. (2004) Nature, **431**, 525-526.
4. Hunter et al. (2006) Cancer Res., **66**, 3987-3991.
5. Sjoblom T. et al. (2006) Science, **314**, 268-274.
6. Kantarjian H. et al. (2002) Engl. J. Med., **346**, 645-652.
7. Davies H. et al. (2002) Nature, **417**, 949-954.
8. von Eschenbach A., Collins F. (2005) http://cancergenome.nih.gov/about/TCG_A_executive_summary.pdf.
9. Lynch T.J. et al. (2004) Engl. J. Med., **350**, 2129-2139.
10. Paez J.G. et al. (2004) Science, **304**, 1497-1500.
11. Weinstein I.B. (2002) Science, **297**, 63-64.
12. Pinkel D., Albertson D.G. (2005) Annu. Rev. Genomes Hum. Genet., **6**, 331-354.

Кто изобрел нанотехнологии?

О книге S. Edwards "The Nanotech Pioneers: Where are they taking us?", Wiley, 2006.

Steven Edwards - известный биолог, аналитик, консультант, активно занимающийся вопросами нанотехнологий. Edwards получил докторскую степень по биологии в University of California, San Diego, работал исследователем в Salk Institute, Burnham Institute и получил назначение на должность доцента на факультете биохимии в Meharry Medical College.

Он сотрудничает с компанией ВСС, в качестве свободного журналиста анализирует проблемы экономики и рынка. Edwards также был редактором Nano/Bio Convergence News, помогал ВСС организовывать конференции по нанотехнологиям и нанобиотехнологиям. На протяжении нескольких лет он возглавлял нано/био конвергентную конференцию в Business Communications Co. и работал в качестве аналитика.

Steven Edwards разместил в Интернете постоянно обновляемую страничку, где он пишет о произошедших интересных событиях в области нанотехнологий (www.nanotechnology.com/blogs/stevedwards).

В настоящее время Steven Edwards преподает анатомию и физиологию человека на биологическом факультете Middle Tennessee State University (MTSU), Murfreesboro, TN. Его первая книга, The Nanotech Pioneers: Where are they taking us? опубликована в издательстве Wiley VCH в 2006 году.

Многие крупные достижения науки и техники прошлого столетия хорошо "задокументированы", поэтому разногласий по поводу авторства тех или иных

открытий не возникает. Широко известно, например, что William Shockley, John Bardeen и Walter Brattain изобрели первый транзистор в 1947. Такие изобретения и открытия были основаны на исследованиях, проводимых отдельными людьми или близкими научно-техническими группами, и взаимного проникновения идей в науках практически не было. В двадцатом столетии найти авторов изобретений не составляло труда.

В 21 веке установить авторство открытий представляется делом сложным, по причине мультидисциплинарного характера исследований в целом, и нанонауки и нанотехнологий в частности. Кто изобрел и/или открыл нанотехнологии? Автор книги "The Nanotech Pioneers", биолог Steven Edwards, подробно пишет о фундаментальных концепциях, задействованных в области нанотехнологий, перспективах возможной коммерциализации и потенциальной опасности этой всеобъемлющей технологии.

Термин "нанотехнология" был впервые использован японским ученым Norio Taniguchi (Tokyo Science University) в 1974 году на конференции Японского общества точного машиностроения в докладе "Об основной концепции нанотехнологии".

Edwards обращается к известной лекции знаменитого американского физика, создателя квантовой электродинамики, Нобелевского лауреата Richard Feynman с аллегорическим названием "Внизу полным-полно места" (1959), который предложил инженерам уместить 24 тома энциклопедии Британника на конце обычной булавки. Feynman рассказал аудитории о фантастических перспективах, которые предполагает изготовление материалов и устройств на атомном или молекулярном уровне, призывая к миниатюризации ряда "нисходящих" принципов; Edwards упоминает статью К. Eric Drexler (Massachusetts Institute of Technology): в ней автор расположил строительные машины по восходящему принципу, используя "молекулярные ассемблеры" для управления индивидуальными атомами (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 5275-5278; 1981). Возможность использования молекулярной "самосборки" для создания функциональных наномасштабных систем стала своего рода предвестником будущих событий, включая необходимость в мультидисциплинарном подходе к решению многих проблем. Некоторые компании разрабатывают так называемые наноманипуляторы для создания молекулярных организмов типа Drexler, хотя нанороботы - это дело будущего.

Даже профессиональные инженеры, не особенно интересующиеся политикой в науке, будут заинтригованы описанием участия Mike Roco в учреждении Национальной нанотехнологической инициативы в США. Собственное исследование наночастиц убедило Roco в необходимости решения проблем в национальном масштабе. В 1996 он организовал центр, состоящий из академиков, промышленников и ученых из различных американских лабораторий, чтобы определить национальную стратегию в области нанотехнологий. В марте 1999 года Roco предоставилась возможность побеседовать с советниками президента Клинтона. И он с успехом использовал свои "десять минут славы": его проект получил 490 миллионов долларов (только на 10 миллионов меньше, чем сам Roco рассчитывал).

Edwards также поднимает главные проблемы, предполагаемые и реально существующие, о потенциальной опасности нанотехнологий, включая: экологическую катастрофу вследствие саморепликации "наномеханизмов"; вдыхание и поглощение наночастиц; заявления о том, что выгоду извлекут только богатые; возможность создания оружия массового поражения; и опасения о том, что технологические достижения могут выйти из-под контроля (идея "особенности" впервые выдвинута John von Neumann). Правительственное регулирование вопроса и возможное применение (накопление, выработка электроэнергии, "космические подъемники" и квантовая вычислительная техника) - обсуждаются.

Кроме того, объяснения этих и других идей, таких как спинтроника, наномедицина, молекулярная биология, сканирующая зондовая микроскопия - будут интересны и понятны широкому кругу читателей. Прежде всего освещаются последние изменения в отношении ученых и инженеров к мультидисциплинарным исследованиям, проводимым в сотрудничестве с группами физиков, химиков, биологов, инженеров, IT специалистов и метрологов.

Однако есть в книге и "белые пятна", особенно в отношении нанотехнологий в Азии. Согласно Edwards, углеродная нанотрубка была открыта Sumio Iijima в компании NEC в 1991 году, а что Iijima и NEC думают о будущем нанотрубок? Каким образом растущие инвестиции Китая в науку и технологии затронут нанотехнологии в США и ЕС? И какое влияние будут иметь постоянно меняющиеся исследования и исследователи? Стоит отметить, что фундаментальные идеи создания транзистора и интегральных схем родились в американских лабораториях, тем не менее, маловероятно, что они имели бы такое влияние на нашу жизнь, если бы не японские инженеры и компании.

По мнению Edwards, рассуждая о чудесах нанотехнологий, нужно реально смотреть на вещи. Грандиозные проекты, о которых идет речь в "Nanotech Pioneers", могут показаться читателю несколько преувеличенными, безрассудными, что вполне оправдано. Возможно, однако в эру конвергентных и мультидисциплинарных исследований найти настоящих пионеров в данной области науки станет трудной задачей.

Исследования по безопасности нанотехнологий вошли в список крупных правительственных отчислений

Принимая во внимание призывы увеличить фундаментальные исследования, занимающиеся изучением возможных последствий использования нанотехнологий для здоровья и окружающей среды, в США планируется создать сеть академических центров, которые будут заниматься подобными исследованиями, и выделить на их развитие 3 миллиона долларов в год. Однако такая сеть, являющаяся частью проекта бюджета на 2008 год, не станет решением для более значимой проблемы в области нанотехнологий: недостаток исследований напрямую связан с разработкой новых положений и норм, вводимых в США.

В 2006 году федеральное правительство выделило 38 миллионов долларов на исследования в области безопасности нанотехнологий и здоровья окружающей среды. В этом году эта сумма, вероятно, вырастет до 46 миллионов год (в конце февраля 2007 года Конгресс окончательно принимает федеральный бюджет), и президент увеличит его до 59 миллионов долларов. Основной причиной решительных действий послужила идея создания сети центров, финансируемых National Science Foundation, на примере уже существующих организаций NSF.

По мнению Vicki Colvin, химика из Rice University (Houston, Texas), которая руководит Rice's Center for Biological and Environmental Nanotechnology, выделить больше средств на фундаментальные исследования и создание сети центров - это действительно правильное решение. Нанотехнология по-прежнему находится на раннем этапе своего развития, несмотря на то, что 380 продуктов, содержащих наноматериалы, уже "вышли" на рынок. Именно сейчас важно узнать больше о том, как наноматериалы взаимодействуют с биологическими системами.

NSF предлагает провести исследование структуры различных наноматериалов и выяснить, как она влияет на их "поведение" в окружающей среде. Создание подобной сети позволит любому обмениваться материалами (в т.ч. методологией) и ускорит развитие нанотехнологий на несколько лет вперед.

Однако многие считают, что фундаментальные исследования - не самое лучшее вложение денег правительством с целью выявления различных аспектов нанопроductов (в т.ч. здоровье и безопасность окружающей среды). По словам David Rejeski, который руководит проектом по слиянию нанотехнологий в Woodrow Wilson International Center for Scholars, Washington, D.C., нанотехнология больше не является чисто научным проектом. С огромной скоростью нанотехнология превращается в источник прибыли. И, конечно, наука не имеет с этим ничего общего.

Регулирующие ведомства США, такие как Агентство по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency, EPA) и Национальный Институт по охране труда и здоровья (National Institute for Occupational Safety and Health) конкурируют между собой за право контролировать нанопроductы, поступающие на рынок. Планируется, что EPA получит 9,6 миллионов долларов в 2008 году, по сравнению с 3,7 миллионами в 2006 году.

По материалам журналов "Nature" и "Science" при участии Рыженковой О.Н.