

Эффективность лекарств и их побочная токсичность может зависеть от печёночных суточных ритмов.

Считается, что около половины генов человека подчиняются суточным ритмам, то есть их активность циклически меняется в течение суток. Однако для многих генов такой вывод делается на том основании, что их ДНК или их кодируемые ими белки взаимодействуют с другими белками, для которых «суточность» точно известна. Как ведут себя предполагаемые суточные гены в настоящих клетках и тканях, нужно проверять на настоящих клетках и тканях, в экспериментах на животных. С другой стороны, гены животных далеко не всегда идентичны человеческим, да и периоды активности и отдыха у животных могут чередоваться иначе, чем у человека (взять тех же мышей, которые в природе днём отдыхают).

Человеческий гепатоцит – основная клетка печени. (Фото: ZEISS Microscopy / Flickr.com) Открыть в полном размере < >

Поэтому, например, о печени говорят, что да, многие гены в ней должны подчиняться суточным ритмам – но всё равно остаётся вопрос, действительно ли они влияют на её работу. На этот вопрос попытались ответить сотрудники Массачусетского технологического института и их коллеги из других научных центров США и Франции. Они смоделировали что-то вроде минипечени: человеческие печёночные клетки выращивали в лабораторной культуре вместе с соединительнотканными мышевидными клетками-фибробластами. Клетки печени собирались в кластеры-островки, которых поддерживали фибробlastы. Такая «минипревупечень» могла прожить месяц-полтора в стабильном состоянии, синтезируя все характерные печёночные ферменты.

У суточных ритмов есть главные «часовые» гены, которые настраивают активность всех прочих. В свою очередь, сами главные «часовщики» подчиняются сигналам окружающей среды, например, чередованию освещённости, чередованию дня и ночи. Объединённая культура клеток печени и фибробластов не чувствует освещённость, зато её можно выращивать в специальной питательной среде, которая будет регулярно активировать ген Bmal1, один из главных регуляторов биологических часов. При этом, конечно, клетки нужно выращивать так, чтобы все они синхронизировались в своих ритмах, как если бы были настоящей целостной печенью. Дальше в клетках можно отслеживать активность генов, насчёт которых есть подозрение, что они подчиняются суточным ритмам.

Исследователи действительно увидели, как активность более трёхсот генов в клетках

печени меняется по часам. Большая часть (70%) этих трёх сотен находилась в одной фазе, то есть их активность одновременно повышалась и понижалась. Оставшиеся 30% были с первыми в противофазе: их активность была на минимуме, когда у первых она была на максимуме. По функциям все они были весьма разнообразны: некоторые имели отношение к метаболизму липидов, некоторые управляли метаболизмом глюкозы, некоторые участвовали в иммунных реакциях, некоторые расщепляли лекарства. Среди последних был и CYP3A4 – ген, кодирующий фермент из группы цитохромов P450.

Фермент CYP3A4 – один из главных разрушителей ксенобиотиков, то есть небольших чужеродных органических молекул, которые попадают в организм. Лекарства тоже относятся к ксенобиотикам. Когда лекарство попадает к нам внутрь, часть его, выполнив свою работу, выйдет в том же виде вместе с естественными выделениями, а часть будет окислена ферментами, похожими на CYP3A4. При окислении порой получаются токсичные продукты, как, например, при окислении парацетамола, знаменитого жаропонижающего и обезболивающего, и аторвастатина, одного из группы статинов, которые понижают уровень «плохого холестерина» в крови. Для CYP3A4 было показано, что и активность гена (то есть считывание информации с него) и активность самого фермента подчиняется биологическим часам. И когда клеткам давали парацетамол и аторвастатин, то было видно, что «псевдопечень» перерабатывает их с разной эффективностью в зависимости от фазы цикла. Соответственно, от фазы цикла зависел уровень токсичных продуктов переработки парацетамола и аторвастатина.

От биологического ритма зависела и реакция клеток на малярийного плазмодия. На определённом этапе жизненного цикла он должен попасть в печень. Иммунные белки могут не пустить его в клетки, но если активность самих белков зависит от биологических часов, то у паразита есть неплохой шанс проникнуть туда, куда ему нужно, если он выберет подходящее время. Причём это может так работать не только для малярийного плазмодия, но и для других патогенов – например, для гепатитных вирусов.

Тут нужно уточнить, что хотя «псевдопечень» и жила по 24-часовому циклу, этот цикл не был привязан к смене дня и ночи, то есть это были отвлечённые двадцать четыре часа. Поэтому не стоит делать однозначные выводы о поведении печени утром, днём, вечером или ночью. Пока исследователи убедились лишь в том, что вслед за циклическими изменениями в активности Bmal1 (одного из главных «часовых» генов) меняется активность множества других генов, в том числе и тех, которые влияют на иммунитет и которые разрушают лекарственные молекулы; и что всё это происходит

именно в человеческих клетках. Скорее всего, эффективность лекарств и вероятность побочных эффектов от них зависит от того, в какое время их принимать, и немаловажную роль тут играют ферменты печени, подчиняющиеся биологическим ритмам. Однако конкретные медицинские рекомендации тут можно будет сформулировать только после дальнейших исследований.

Результаты экспериментов опубликованы в *Science Advances*.

Автор: Кирилл Стасевич

Статьи по теме:

#биологические ритмы #печень #лекарства #инфекции #иммунитет

Если гены, отвечающие за суточный ритм, перестают работать так, как надо, это увеличивает риск возникновения быстрорастущей злокачественной опухоли.

Один из главных регуляторов суточных ритмов напрямую стимулирует в синапсах белок, от которого зависит сила межнейронного соединения.

Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили американские исследователи за открытие молекулярных механизмов, управляющих циркадными ритмами.

Размер печени может изменяться в течение суток и в зависимости от обеденного расписания.

Давление крови на стенки печеночных сосудов заставляет клетки печени активнее делиться.