САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

4. Cogito, ergo sum

Малоизвестные органеллы

Лебедев Д.А.

Условие задачи

В 2003 году появился способ переноса генов в нейроны головного мозга с помощью липосом, покрытых полиэтиленгликолем. Предложите технологию использования данного метода для исследования психических процессов.

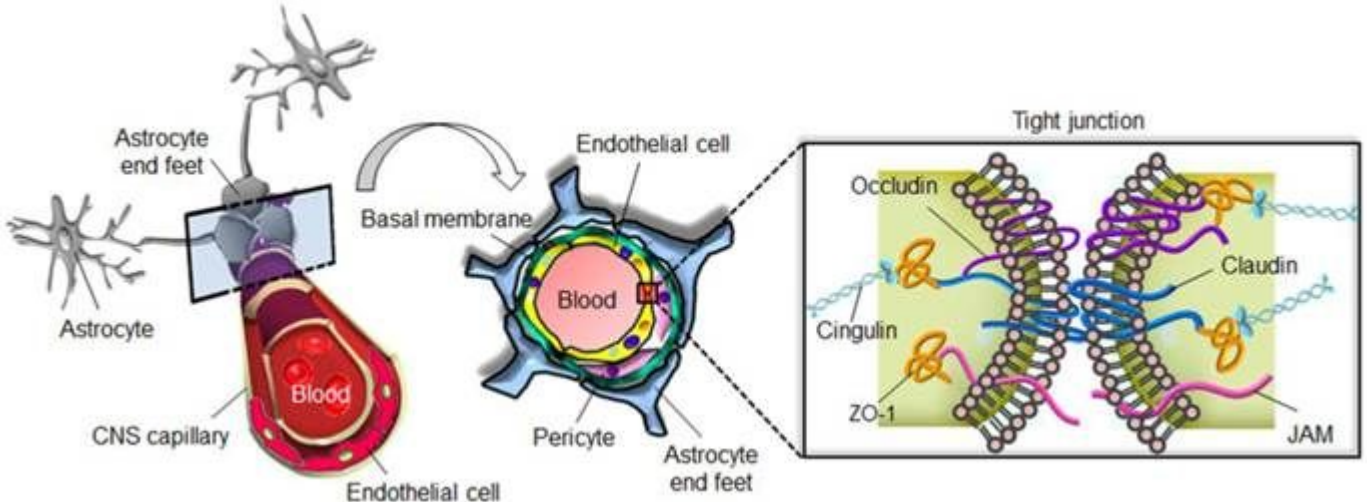
Цели

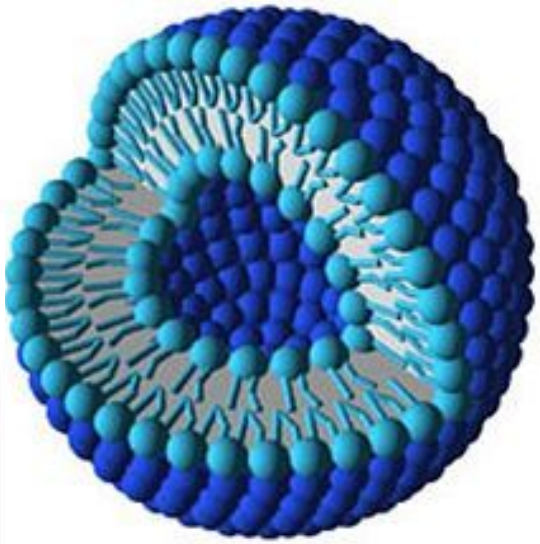
1. Изучить технологию использования липосом для непосредственной доставки в головной мозг
2. Выяснить области применения данных технологий
3. Оценить возможность введения генов, экспрессирующих супероксиддисмутазу, и их значение для изучения психических процессов.

Определение

- Липосомы — микроскопические фосфолипидные везикулы, образованные одной или несколькими бислойными мембранами.

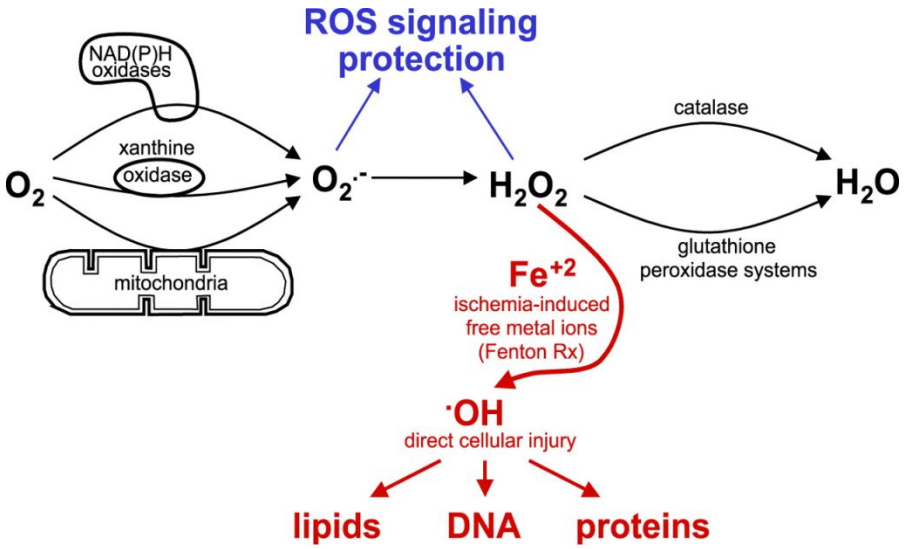
- Присоединение к поверхности липосом лигандов, способных специфически связываться с антигенами или рецепторами на поверхности клетки, обеспечивает направленный транспорт липосом к клетке-мишени.

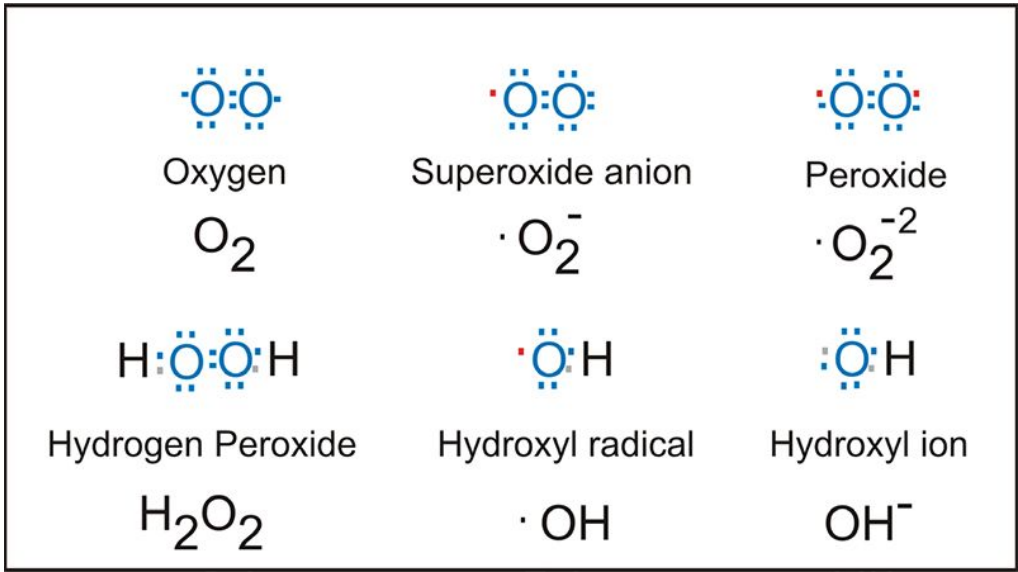


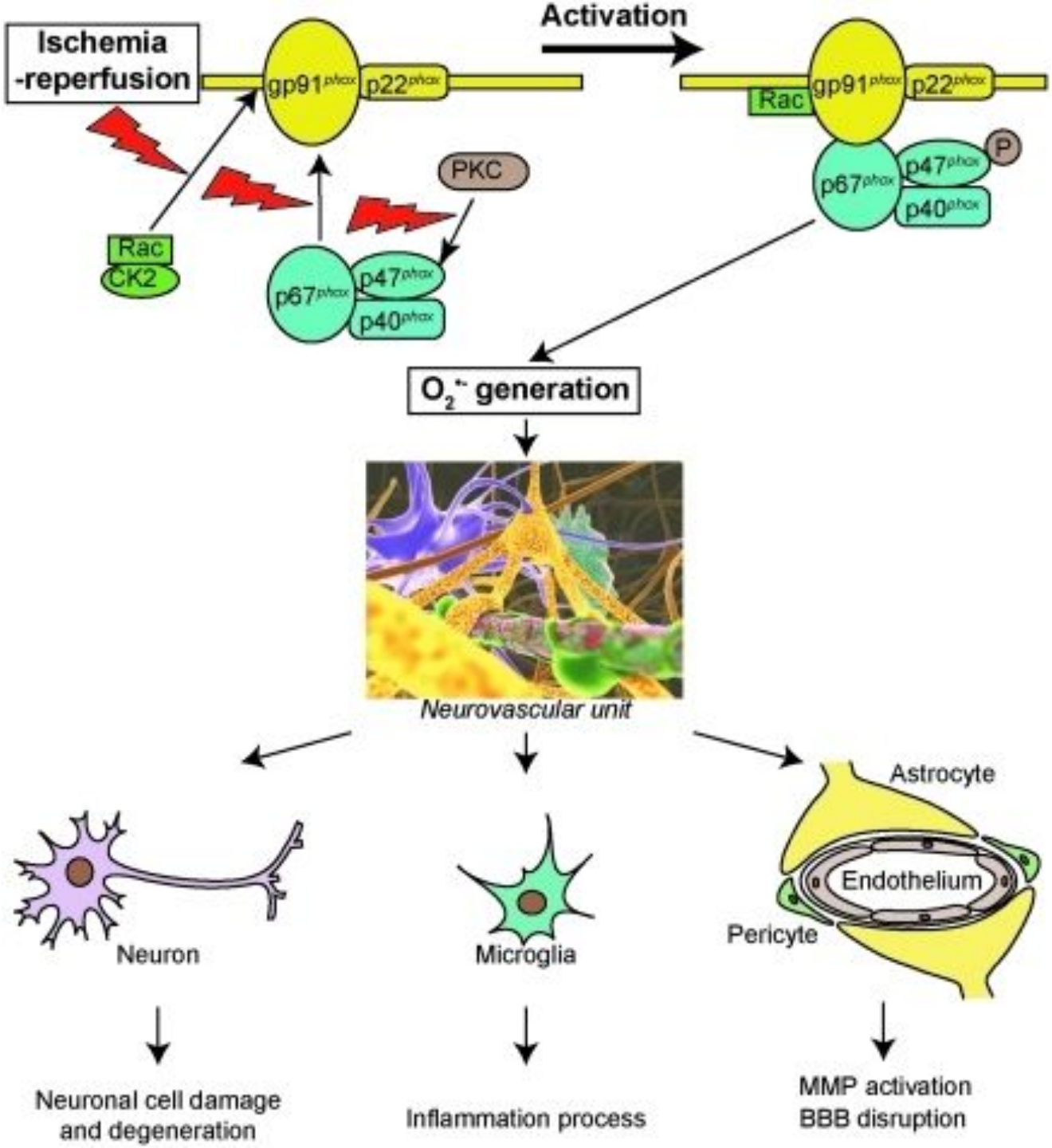


Ишемическое повреждение головного мозга

- Чрезмерное производство активных форм кислорода (АФК) после ишемии головного мозга и реперфузии приводит к дальнейшему повреждению головного мозга вследствие запуска различных клеточных и молекулярных механизмов.
- Кроме того этот процесс усугубляется нарушениями клеточных систем антиоксидантной защиты при ишемических состояниях.





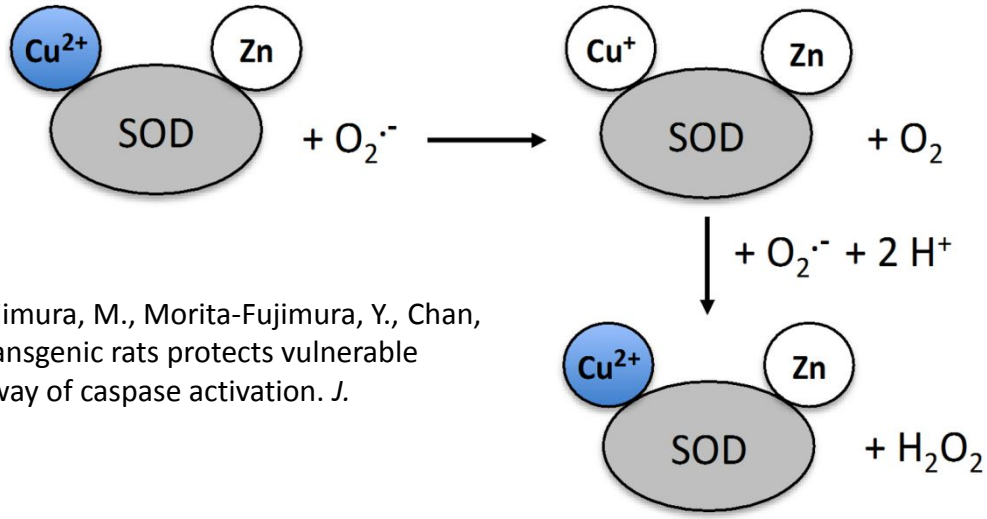


Revisiting Cerebral Postischemic Reperfusion Injury: New Insights in Understanding Reperfusion Failure, Hemorrhage, and EdemaInt J Stroke February 1, 2015 10:143-152

Супероксиддисмутаза

- СОД являются уникальным семейством металлопротеинов, катализирующих реакцию дисмутации – взаимодействия двух супероксидных радикалов (O2 -) друг с другом.
- СОД защищает клетки от прямого и непрямого повреждения свободными радикалами, опосредованного реакциями превращения кислорода.

- Терапевтические стратегии, основанные на экзогенной доставке нативной формы супероксиддисмутазы, ограничены из-за ее короткого периода полураспада (примерно 6 мин) и плохой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).



Sugawara, T., Noshita, N., Lewen, A., Gasche, Y., Ferrand-Drake, M., Fujimura, M., Morita-Fujimura, Y., Chan, P. H. (2002) Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic rats protects vulnerable neurons against ischemic damage by blocking the mitochondrial pathway of caspase activation. *J. Neurosci.* 22,209-217

Возможности использования

- Таргетная доставка липосом, содержащих гены, которые будут экспрессировать супероксиддисмутазу в головной мозг открывает перед нами довольно интересные возможности.

- У пациентов, после ишемического инсульта, подавление образования АФК будет приводить к уменьшению количества нейронов, погибших путем апоптоза.

- Соответственно, чем больше нейронов останется сохранным, тем меньше будет выражен неврологический дефицит и сохранны психические функции у таких пациентов.

- Для оценки АФК в головном мозге предлагают использовать 6-карбокси-2,7-диацетат дихлордигидрофлуоресцеин (DCDHF-DA). DCDHF-DA представляет собой сложный эфир, который свободно проницаем через клеточную мембрану. При входе в клетку, он теряет свою диацетатную группу под действием эстеразы, и, таким образом, становится субстратом для окисления АФК и образования флуоресцентного внутриклеточного продукта - DCF.

- На сегодняшний день существует ряд исследований, посвященных роли оксидативного стресса в патогенезе таких заболеваний, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Пика.

- Введение генов, экспрессирующих супероксиддисмутазу, позволит изучать течение психических процессов при данных заболеваниях.

Спасибо за внимание