

M.D. Tokhtueva – Research Engineer of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies of the Innovation Center of the Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technology, UrFU

Ya.B. Koksharova – postgraduate student of Institute of Chemical Technology, UrFU

A.F. Suleymanova – Candidate of Sciences (Chemistry), PostDoctoral researcher of Institute of Chemical Technology, UrFU

O.S. Eltsov – Candidate of Sciences (Chemistry), Associate Professor of the Department of Organic Synthesis Technologies, Head of the Laboratory of Complex Research and Expert Evaluation of Organic Materials

V.V. Melekhin – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies

УДК: 57(2788)

HELA-КЛЕТКИ: ОСОБЕННОСТИ, ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Милана Евгеньевна Трибушная¹, Юлия Евгеньевна Катырева²

^{1,2}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

Екатеринбург, Российская Федерация

¹mtribushnaya@bk.ru

Аннотация

Введение. В статье рассмотрены важные особенности клеток HeLa, их отличия от нормальных клеток, использование в научных исследованиях, а также роль в биологии и медицине. **Цель исследования** - изучить особенности клеток HeLa, их роль в развитии биологии и медицины. **Материалы и методы.** Сравнение, анализ и синтез информации на основе медико-биологических источников и научной литературы по теме. **Результаты.** Был проведен анализ зарубежной научной литературы по теме, сравнение и синтез полученной из источников информации. **Обсуждение.** Выявлены основные особенности клеток HeLa. На основе числовых данных, взятых из зарубежного научно-медицинского источника, составлен график, отражающий зависимость жизнеспособности клеток HeLa от добавления некоторых концентраций экстракта *Eucheuma cottonii*, 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9 мг/мл соответственно, в течение двух промежутков времени, 24 и 48 часов соответственно. Сделан вывод, что процент жизнеспособности клеток HeLa снижался дозозависимым образом в обоих случаях. **Выводы.** Собранные данные помогли нам определить и оценить индивидуальные особенности клеточной линии HeLa, ее роль для биологии и медицины, а составленный график помог оценить метаболическую активность данной клеточной линии и сделать вывод о высокой устойчивости HeLa.

Ключевые слова: HeLa-клетки, культивирование, теломераза, полиомиелит, COVID-19.

HELA CELLS: FEATURES, SIGNIFICANCE FOR BIOLOGY AND MEDICINE

Tribushnaya Milana Evgenievna¹, Katyreva Yulia Evgenievna²

^{1,2}Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia

¹mtribushnaya@bk.ru

Abstract

Introduction. The article discusses the important features of HeLa cells, their differences from normal cells, their use in scientific research, as well as their role in biology and medicine. **The aim of the study** - to study the features of HeLa cells, their role in the development of biology and medicine. **Materials and methods.** Comparison, analysis and synthesis of information based on biomedical sources and scientific literature on the topic. **Results.** The analysis of foreign scientific literature on the topic, comparison and synthesis of information obtained from sources was carried out. **Discussion.** The main features of HeLa cells are revealed. Based on numerical data taken from a foreign scientific and medical source, a graph has been compiled reflecting the dependence of the viability of HeLa cells on the addition of certain concentrations of Eucheuma cottonii extract, 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9 mg/ml, respectively, for two time intervals, 24 and 48 hours, respectively. It was concluded that the percentage of HeLa cell viability decreased in a dose-dependent manner in both cases. The role of the HeLa cell line for biomedical sciences has been determined. **Conclusions.** The collected data helped us to identify and evaluate the individual characteristics of the HeLa cell line, its role for biology and medicine, and the compiled graph helped us to assess the metabolic activity of this cell line and conclude that HeLa is highly resistant.

Keywords: HeLa cells, cultivation, telomerase, poliomyelitis, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

В биомедицинских исследованиях очень часто используются выращенные в лабораториях культуры клеток. Одной из самых известных клеточных линий человеческого происхождения являются – HeLa. Впервые они были получены в 1951 году в госпитале Джонса Хопкинса (штат Мэриленд, США) из аденокарциномы шейки матки женщины по имени Генриетта Лакс. К великому сожалению, сама пациентка умерла, но оставила после себя великое наследие. В то время главной проблемой культивирования клеток была их гибель после некоторого количества клеточных делений, в результате процесса, называемого старением. Исследования показали, что обнаруженные клетки HeLa размножались гораздо быстрее любых других. Кроме того, благодаря злокачественной трансформации эти клетки обрели бессмертие, в них исчезла программа подавления роста после определенного количества делений. Данное явление происходило с клетками *in vitro* впервые. В руках ученых оказалась первая бессмертная линия клеток, которая открыла огромные возможности для развития биологии и медицины.

Цель исследования – изучить особенности клеток HeLa, их роль в развитии биологии и медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнение, анализ и синтез информации на основе медико-биологических источников и научной литературы по теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшие особенности клеток HeLa и их отличия от нормальных клеток человеческого происхождения:

1. Как уже было сказано выше, HeLa клетки являются раковыми. В связи с чем они имеют ошибочные геномы с одной или несколькими копиями многих хромосом. В то время как нормальная клетка содержит 46 хромосом, клетки HeLa содержат от 76 до 80 полных хромосом, некоторые из которых сильно мутированы (22-25). Связано это с вирусом папилломы человека (ВПЧ), который как раз и является причиной большинства случаев рака шейки матки, которым страдала сама Генриетта Лакс. ВПЧ встраивает свою ДНК в клетки-хозяева, и дополнительная ДНК приводит к образованию связывающего белка p53, который ингибирует и не дает нативному p53 восстанавливать мутации и подавлять опухоли, тем самым вызывая накопление ошибок в геноме по мере возникновения неконтролируемых клеточных делений.

2. Даже при условии, что клетки HeLa являются раковыми, они отличаются способностью чрезвычайно быстро расти. Они удваивают свое количество всего за 24 часа. Эта способность делает их идеальными для крупномасштабных лабораторных испытаний.

3. Самая значимая особенность клеточной линии HeLa – их «бессмертность». Эта особенность обуславливается экспрессией сверхактивной теломеразы. В HeLa клетках теломераза замедляет процесс укорочения теломер, поскольку поврежденные последовательности восстанавливаются, а не удаляются.

4. HeLa клетки являются самой неприхотливой клеточной линией для культивирования *in vitro*. Они также хорошо переносят консервацию.

5. На своей поверхности клетки HeLa несут универсальный набор рецепторов, что позволяет использовать их для исследования действия различных цитотоксинов.

Жизнеспособность HeLa клеток можно исследовать с помощью МТТ теста. На основе числовых данных, взятых из зарубежного электронного источника PubMed, мною был составлен график зависимости процента жизнеспособности клеток HeLa от добавления определенного экстракта. В данном случае были взяты различные концентрации неочищенных экстрактов *Eucheuma cottonii*. Они ингибировали рост клеток HeLa в обоих вариантах продолжительности времени, после 24 и 48 часов инкубации соответственно. Процент жизнеспособности клеток незначительно уменьшался при увеличении доз экстракта в течении 24 и 48 часов. График 1 показывает, что продолжительность времени не играет важной роли, так как между промежутками времени нет особой разницы. Из чего можно сделать вывод, процент жизнеспособности клеток HeLa снижался дозозависимым образом в обоих случаях. Данное тестирование является отражением количества жизнеспособных клеток при созданных условиях, помогает оценить метаболическую активность данной клеточной линии и сделать вывод о высокой устойчивости HeLa.

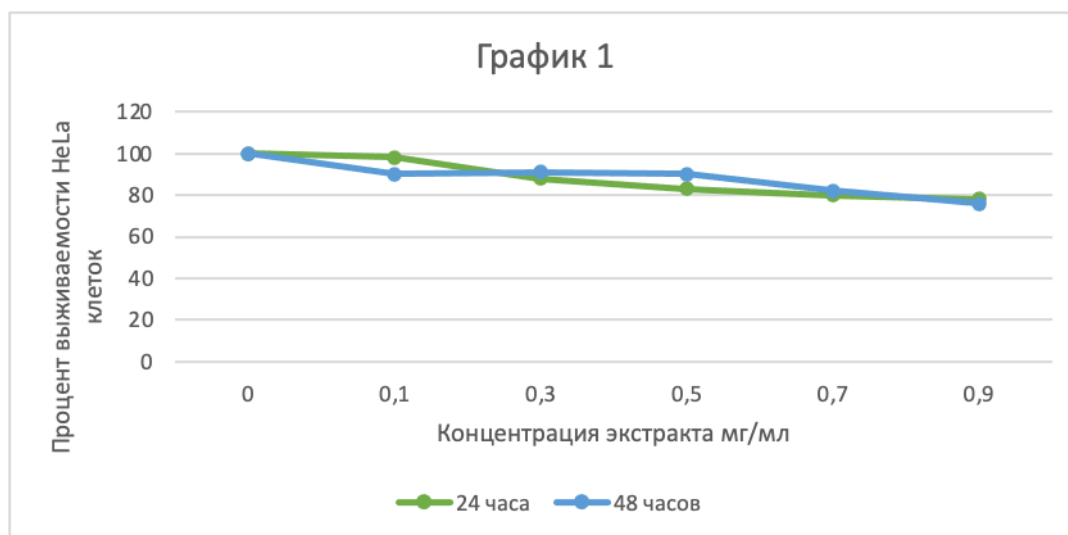


Рис. 1. Процент выживаемость клеток при добавлении экстракта, мг/мл

Благодаря всем вышеперечисленным особенностям клеточная линия HeLa стала идеальным материалом для изучения механизмов действия различных заболеваний и молекул лекарственных препаратов. С помощью этих удивительных клеток были открыты совершенно новые перспективы для исследований в области молекулярной и клеточной биологии, фармакологии и медицины. Далее я расскажу о самых значимых исследованиях и открытиях, в которые внесла свой вклад клеточная линия HeLa.

Вакцина от полиомиелита: в XX веке полиомиелит был одним из самых серьезных заболеваний. В попытках создания вакцины ученые проводили тесты с клетками обезьян. Но помимо высокой стоимости, их клетки довольно быстро умирали. Ученым требовались клетки с повышенной восприимчивостью к вирусу, но в то же время, вирус не должен был их полностью уничтожать. Таких клеток не существовало, пока не были обнаружены клетки HeLa. Они были достаточно восприимчивы и при этом делились настолько быстро, что их было практически невозможно убить. Благодаря им ученые успешно протестировали вакцину, которая за последние несколько десятков лет успешно ликвидировала вспышки полиомиелита в большинстве стран мира.

Вакцина от рака шейки матки: в начале 1980-ых годов ученый-вирусолог Харальд цур Хаузен обнаружил, что клетки HeLa содержат в себе несколько копий ВПЧ-18. Именно этот штамм, как выяснилось чуть позже, обычно вызывает рак шейки матки. Ранее я уже описывала суть воздействия ВПЧ на нормальные клетки, но напомним, он внедряет свою ДНК и заставляет клетки производить особый белок, который в конечном итоге приводит к раку. И вот, спустя годы, благодаря тестированиям на клетках HeLa была создана вакцина, которая снизила количество случаев заражения почти на две трети!

Картирование генома человека: в 1960-ых годах были созданы первые задокументированные гибридные клетки человека и животных. Это были клетки HeLa соединенные с клетками мыши. У каждого гибрида был разный набор генов человека и мыши. Ученые смогли наблюдать за производством клетками различных белков и делать выводы, каким именно геном они были

произведены. Эти опыты положили начало важнейшему научному проекту под названием «Геном человека».

Выделение фермента теломеразы из клеток человеческого происхождения: впервые этот фермент был обнаружен в 1980-ых годах при исследовании эмбрионов некоторых животных. Было установлено, что теломераза защищает клетки от деградации и позволяет им активно делиться. А в 1989 году ученый Грегг Морин использовал клетки HeLa, чтобы выделить этот же фермент из клеток человеческого происхождения.

Прогресс в культивировании клеток: во время тестирования вакцины от полиомиелита учеными Брауном и Хендерсоном были созданы новые протоколы культивирования клеток, например использование пробирок с закручивающимися крышками с резиновым покрытием, также были введены строгие меры контроля качества. Температурно-чувствительный характер клеток HeLa побудил исследователей использовать инкубаторы и внедрить новые методы транспортировки с помощью специальных изолированных контейнеров.

Исследование COVID-19: ученые начали изучение COVID-19 с помощью клеток HeLa, но вскоре поняли, что они недостаточно восприимчивы для данного вируса. Некоторые формы коронавируса используют молекулы, называемые ACE2, для проникновения в клетки. Частицы ACE2 окружают поверхности некоторых человеческих клеток. Поэтому были разработаны клетки HeLa для отображения данных частиц, и было обнаружено, что SARS-CoV-2019 с помощью частиц ACE2 может проникнуть в клетки HeLa. После проникновения он использует клеточный механизм для репликации и распространения, чем вызывает коронавирусное заболевание. Использование клеточной линии HeLa в исследованиях COVID-19 позволило получить широкое представление о молекулярной механике SARS-CoV-2019 и компонентах, необходимых для заражения.

ВЫВОДЫ

Клетки HeLa удивительно устойчивая и плодовитая клеточная линия, первые «бессмертные» клетки человеческого происхождения. Индивидуальные особенности клеток HeLa сделали их важным лабораторным инструментом, который продолжает помогать ученым делать новые открытия и расширять знания об основах здоровья и болезней человека. На сегодняшний день они стали самой широко используемой в биологических исследованиях клеточной линией и сыграли решающую роль во многих биомедицинских прорывах за последние 75 лет.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. The haplotype-resolved genome and epigenome of the aneuploid HeLa cancer cell line, Adey, A. et al. Nature 500, 207–211 (2013). [электронный источник] PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23925245/?dopt=Abstract>
2. Masters, John R. (2002). "HeLa cells 50 years on: The good, the bad and the ugly". Nature Reviews Cancer. 2 (4): 315–319.

3. Skloot, Rebecca (2010). The Immortal Life of Henrietta Lacks. New York: Crown/Random House.

Сведения об авторах

Трибушная М.Е. - студент

Катырева Ю.Е. – ассистент кафедры

Information about the authors

Tribushnaya M. E. - student

Katyreva Y.E. - Assistant of the Department

УДК: 616.89

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА SALMONELLA TYPHY НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Аисансе Манджоло Тчанг¹, Ив Нсала Лемба², Лада Дмитриевна Наймушина³, Владимир Иванович Беляков⁴

¹⁻⁴ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара, Россия

¹aisancetchang@gmail.com

Аннотация

Введение. Проблема влияния воспаления на процессы высшей нервной деятельности до настоящего времени является актуальной и, в частности, подразумевает анализ безопасности и эффективности воздействия биологических регуляторов с нейротропным и иммуномодулирующим потенциалом. **Цель исследования** – изучить особенности воздействия липополисахарида *Salmonella typhi* на поведенческие реакции взрослых крыс в различных тестовых установках в зависимости от активности мелатонинергической системы. **Материалы и методы.** Крысам группы А ежедневно в течение 10 суток в утреннее время внутрибрюшинно вводился раствор ЛПС *Salmonella typhi*. Крысы группы В наряду с ЛПС перорально получали мелатонин. Поведение животных оценивалось в установках для исследования двигательной активности и тревожности: открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что ежедневное введение крысам экспериментальной А группы ЛПС (50 мкг/кг, внутрибрюшинно) в течение 10 суток приводит к формированию особого паттерна поведения с низким уровнем ориентировочно-исследовательской активности на фоне повышенной тревожности в отличие от контрольной группы. Крысы группы В, получавшие сочетанное воздействие ЛПС и мелатонина (0,3 мг/кг, перорально) отличались более высоким уровнем различных вариантов двигательной и исследовательской активности в условиях относительно низкой тревожности в сравнении с крысами первой группы. В работе обсуждаются особенности и механизмы формирования «болезненного» поведения в условиях экспериментальной модели воспаления в зависимости от