

Лекція № 6
Тема: Модельні організми.

План:

1. Поняття про модельні організми
2. Прокаріотичні модельні організми
3. Еукаріотичні модельні організми
4. Хвороба, як модель

Епігенетика – відносно нове напрямок у генетиці, яке вивчає зміни нашої спадкової інформації, не пов'язані зі зміною структури ДНК, а проявляються під впливом будь-яких зовнішніх факторів. Ці фактори можуть якісь гени «включати», а якісь «виключати».

1. Поняття про модельні організми

Модельні організми - це живі біологічні об'єкти, які використані для вивчення біологічних явищ і процесів.

В даний час модельні організми представляють різні таксономічні категорії . Цілі генетичних та загальнобіологічних досліджень, з одного боку, та етичні обмеження – з іншого, вимагають використання в експериментах організмів більш примітивної організації, проте біомедичні та імунологічні дослідження змушують вдаватися до участі в експериментах хребетних, що виявляють максимальну гомологію з білками та генами людини.

Передбачається, що відкриття, зроблені на модельних організмах, можна використовувати для вивчення родинних таксономічних груп та багато в чому екстраполювати на людину

Де використовуються модельні організми:

- в генетичних дослідженнях
- у медико-біологічних експериментах, спрямованих на пошук потенційних причин та способів лікування захворювань людини,
- у медико-біологічних експериментах, коли подібні випробування на людях були б нездійсненні чи неетичні. Наприклад, вкрай важко чи неможливо візуалізувати клітинні процеси в ембріонів ссавців, а маніпулювання живими ембріонами у людини часто заборонено з етичних причин.

Для досліджень модельні організми відбирають за такими критеріями:

- швидкість розмноження та легкість вирощування дорослих особин;
- доступність;
- наявність штамів (для одноклітинних організмів) та ліній (для багатоклітинних організмів) мутантів з потрібними властивостями;
- наявність інформації про геноми в базах біологічних даних.

2. Прокаріотичні модельні організми

Віруси

Серед вірусів найбільш корисними для вивчення структури генів та їх регуляції виявилися віруси бактерій (бактеріофаги), що інфікують *Escherichia coli*, наприклад, фаги лямбда та T4.

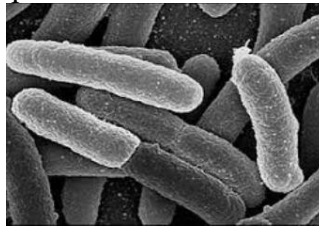


Тип і кількість носіїв генетичної інформації у фагів варіюється від 3600 РНК нуклеотидів до 166 000 пар нуклеотидів ДНК. Дослідження фагів дозволяють виявити важливі аспекти персистенції вірусу та визначити області для створення більш складних модельних систем, застосування бактеріофагів для одержання лікарських препаратів та векторів для генетичної інженерії. Так, бактеріофаг MS2, що здатний розмножуватися тільки в клітинах *Escherichia coli*, був використаний як наноконтейнер для таргетної доставки протипухлинного препарату.

До модельних організмів слід віднести ретровіруси мишей, парвовіруси тварин, вірус Епштейна - Барр, віруси герпесу, аденовіруси, віруси грипу і парагрипу, вірус псевдокоштовності, штам Себіна вірусу поліомієліту людини.

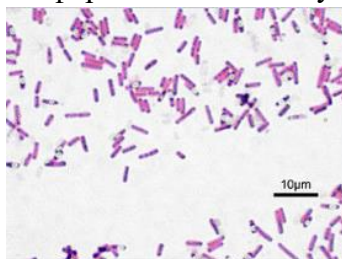
Бактерії.

Однією з перших модельних систем для молекулярної біології була кишкова паличка (*Escherichia coli*) – представник мікробіоти травної системи людини. Її геном включає близько 4000-5500 генів і відрізняється у різних штамів. *Escherichia coli* невибаглива в лабораторному культивуванні, піддається генетичним маніпуляціям, має патогенні та непатогенні штам. *Escherichia coli* K-12 є найбільш широко вивченим штамом і служить еталоном для виду.

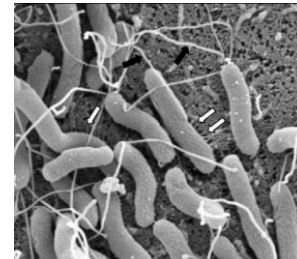


Важливими модельними штамми є патогени сечових шляхів *Escherichia coli* IAI39 і *Escherichia coli* UMN026, інфекційні агенти, що беруть участь у розвитку геморагічного коліту – *Escherichia coli* O157:H7 str. Sakai; хвороби Крона - *Escherichia coli* O83: H1 str. NRG 857C; гемолітико-уремічного синдрому - *Escherichia coli* O104: H4 str. 2011C-3493 (*Escherichia coli*. NCBI. 2022).

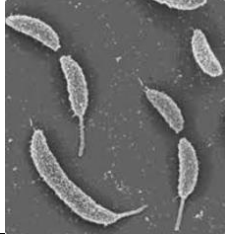
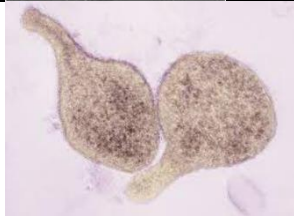
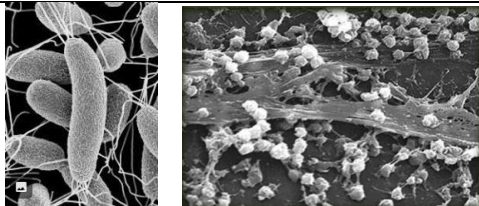
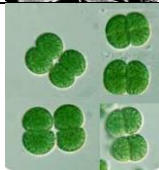

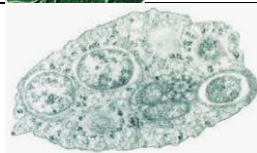
У 1997 р. повністю секвеновані геноми сінної палички (*Bacillus subtilis*) – ґрунтовий сапротроф, патогенної спірили (*Helicobacter pylori*) – комменсал шлунка, збудник виразкової хвороби. Вони є модельними організмами внаслідок обумовленого ними патогенезу та онкологічної трансформації клітин шлунку та кишечника.



B. subtilis, забарвлений за Грамом

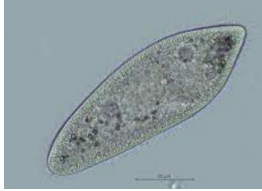


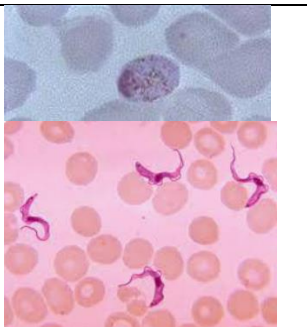
Helicobacter pylori

<p>Оліготрофна грамнегативна бактерія <i>Caulobacter crescentus</i> використовується для вивчення процесів клітинного диференціювання.</p>	
<p>Позбавлена клітинної стінки бактерія мікоплазма геніталіум (<i>Mycoplasma genitalium</i>) має один із найменших геномів серед усіх клітинних організмів, зручна для вивчення генних послідовностей та їх рекомбінацій.</p>	
<p>Вібріон Фішера (<i>Vibrio fischeri</i>) цікавий для вивчення бактеріальних біоплівків, симбіозу та біоломінесценції.</p>	
<p>На моделях різних штамів ціанобактерій синехоцистис (<i>Synechocystis</i>) вивчають молекулярні основи та регуляцію процесу фотосинтезу.</p>	
<p>Поширена ґрунтова фітопатогенна бактерія флуоресцентна псевдомонада (<i>Pseudomonas fluorescens</i>) представляє інтерес як швидко мутує бактерія, що утворює безліч штамів.</p>	
<p>Грамнегативні ентомопатогенні бактерії роду вольбахія (<i>Wolbachia</i>) вивчаються як разючі маніпулятори поведінкою комах та філярій.</p>	

3. Еукаріотичні модельні організми

Найпростіші

<p>Інфузорії</p> <p>Три види війкових інфузорій (клас <i>Ciliata</i>) – інфузорії <i>Oxytricha trifallax</i>, <i>Paramecium caudatum</i>, <i>Paramecium tetraurelia</i> та <i>Tetrahymena thermophila</i> – є популярними модельними організмами, які використовуються для вивчення молекулярної біології еукаріотів. Використовуються в генетичних та епігенетичних дослідженнях для виявлення ролі РНК в епігенетичному програмуванні геному. Крім того, багато факторів навколишнього середовища надають своєрідний вплив на життєдіяльність інфузорій, що дозволяє використовувати їх як модельні об'єкти в екологічних експериментах щодо виявлення впливу якості середовища на функціонування організму</p>	
--	---

<p>Амеби Залучаються як моделі та тест-організми для вивчення процесів фагоцитозу, піноцитозу, клітинного апоптозу, функціонування внутрішньоклітинного цитоплазматичного середовища</p>	
<p>Слизовики Через здатність утворювати складні багатоклітинні агрегати; багатостадійний цикл розвитку є зручною моделлю багатоклітинного організму та міжклітинної комунікації. Диктіостелій дископодібний (<i>Dictyostelium discoideum</i>) став одним з важливих модельних організмів у клітинній біології, генетиці та біології розвитку. Описаний в 1935 р. слизовик в одноклітинній формі являє собою хижу ґрунтову амебу, що харчується бактеріями. При голодуванні амеби агрегують із утворенням багатоклітинного плодового тіла. Також диктіостелій здатний якийсь час існувати у формі рухомого агрегату.</p> <p><i>Dictyostelium discoideum</i> використовується в основному для біомедичних досліджень, у ході яких моделюють розвиток деяких бактеріальних інфекцій людини. Цей слизовик фагоцитуює бактерії майже так, як це роблять макрофаги людини, і на клітинному рівні він подібним чином реагує на бактерії, резистентні до фагоцитозу (синьогнійну паличку, легіонелли, холерний вібріон і мікобактерії), тобто на диктіостелії можна змодельовати зараження людини хворобою легіонерів, туберкульозом та холерою.</p> <p>У диктіостелію присутні гомологи людських генів, необхідних для розвитку нервової системи та беруть участь у патогенезі нейродегенеративних захворювань, тому він є гарною моделлю неврологічної патології.</p> <p>Крім цього, слизовик ще використовується як модель хвороби Паркінсона та воскоподібних ліпофусцинозів нейронів. Але особливо перспективною для медицини є модель епілепсії на базі слизовика – на ній можливе тестування протиепілептичних препаратів, наприклад вальпроєвої кислоти. Ще одним напрямом використання слизовика при тестуванні лікарських препаратів є доклінічне вивчення ембріотоксичності.</p>	
<p>Паразити людини та тварин – малярійний плазмодій та трипаносоми – є моделями для досліджень редагування РНК, перебудов геному без статевого процесу, організації геному та взаємодії з імунною системою господаря.</p>	

Дріжджі

В якості моделей використовуються пекарські дріжджі (*Saccharomyces cerevisiae*) і дріжджі, *Schizosaccharomyces pombe*, чий клітинний цикл дуже схожий на цикл клітин людини і регулюється гомологічними білками.

На них вивчають транскрипцію, зв'язування факторів транскрипції, модифікації гістонів та білок-білкових взаємодій. В них невеликий геном, що дозволяє досліджувати механізми регуляції формування гетерохроматину та його фізіологічну роль у клітинах дріжджів.

В даний час активно вивчаються близько 20 еволюційно- консервативних генів дріжджів, здатних впливати на тривалість життя (*Saccharomyces cerevisiae*). Вони стали важливою експериментальною моделлю щодо неврологічних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, яка характеризується неправильним згортанням білків, що призводить до накопичення в головному мозку білкових агрегатів – тільців Леві. Дріжджові моделі експресують токсичний білок α -синуклеїн (найпоширеніший білок, що виявляється в тільцях Леві), внаслідок чого вони виявилися безцінними моделями для розуміння основних молекулярних механізмів, що лежать в основі цього захворювання

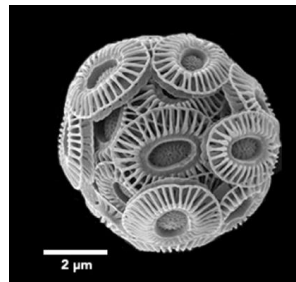
Рослини

Водорості

На моделі одноклітинної зеленої водорості хламідомонади (*Chlamydomonas reinhardtii*) вивчають фотосинтез, рухливість джгутика, питання таксису, регуляцію метаболізму та клітинну адгезію.



З погляду моделювання процесів фотосинтезу та філогенетичних зв'язків рослинних і тваринних організмів інтерес представляє одноклітинна морська водорість коколітофориду (*Emiliania huxleyi*).



Резуховидка (резушка) Таля (крес-салат, мишаче вушка або арабідопсис *Arabidopsis thaliana*)

Це центральна генетична модель та універсальний еталонний організм у науці про рослини та рослинництво. Є невеликою однорічною рослиною з розеткою. Послідовність геному резуховидки Таля стала першим ядерним геномом квіткової рослини, опублікованим у 2000 році.



Має 10 хромосом, що є одним з найменших відомих геномів серед квіткових рослин.

Резуховидка Таля має самозапилення, короткий життєвий цикл (до 6-8 тижнів), максимальну адаптацію, виживання та стійкість у різних середовищах. Цвітіння *Arabidopsis thaliana* високо синхронізоване з утворенням більшої кількості стручків. Ці особливості роблять рослину ідеальною моделлю для вивчення мутагенезу, ідентифікації, селекції та розмноження мутантних або трансгенних ліній, і навіть розробки методології підтримки рослинної популяції.

Інші модельні рослини

Гарбуз гігантський, або великоплідний (*Cucurbita maxima*) – вивчають гетерозису плодів,

Ряска горбата (*Lemna gibba*) – вивчають експресію генів.

Кукурудза цукрова, або овочева (*Zea mays*) - класичний генетичний модельний організм, при моделюванні на якому були відкриті транспозони., Використовується як модель у селекції, молекулярній біології та агрономії.

Люцерна усічена (*Medicago truncatula*) і рис посівний (*Oryza sativa*) застосовуються як моделі в молекулярній біології та агрономії.

Секвенування геному зеленого моху фіскомітрели розкритої (*Physcomitrella patens*) розширило його використання в еволюційно-генетичних дослідженнях.

Populus– рід тополь. Моделюють на цих деревах широкий спектр генетичних та селекційних процесів.

Безхребетні

Планарії



Планарії мають видатну здатність до регенерації втрачених або пошкоджених частин тіла завдяки клітинам-необластям, тому вони широко використовуються для моделювання процесів регенерації, впливу на живі організми низьких доз радіації, у вивченні проліферації та диференціювання стовбурових клітин, а також регуляторних механізмів морфогенетичних процесів. Планарій здатні до регенерації нервової системи, що дозволяє вивчати вплив різних факторів на процеси, пов'язані з відновленням нейронів та нервової тканини.

Нематоди

Caenorhabditis elegans досягає дорослого стану всього за 3 дні. Широко поширений у ґрунті і харчується мікроорганізмами, що мешкають у перегною. Це перший багатоклітинний організм, геном якого був секвенований.



Ґрунтові нематоди розподіляються на самців та гермафродитів, які, по суті, є самками, здатними до сперматогенезу, що зручно для генетичних досліджень.

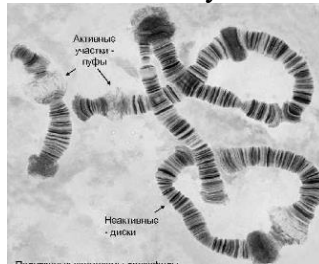
Молюски

Великі розміри нейронів дозволяють достовірно вивчити процес електрозбудливості та провідності нервових волокон.



Дрозофіла фруктова

Drosophila melanogaster має різні видимі вроджені ознаки та політенну (гігантську) хромосому в слинних залозах, яку можна досліджувати під світловим мікроскопом.



Геном *Drosophila melanogaster* на 60% гомологічний людському, але менш надмірний. Близько 75% генів, відповідальних за захворювання людини представлені гомологами у мух. Ці особливості, поряд з коротким життєвим циклом (від 8 до 14 днів), швидкою генерацією, дозволяють створити нову лінію мух всього за 6 тижнів. Низькі витрати на утримання та наявність потужних епігенетичних механізмів, дозволяють вивчати складні епігенетичні процеси, важливі для біомедичних досліджень, включаючи розробку різних видів онкологічних терапії пухлин.

Хребетні

Риби

Риба данію-реріо має значну частку генів (приблизно 70 %), які є спільними з людиною, а 85 % людських генів, пов'язаних з різними захворюваннями, мають гомологи у цих риб.



Одноклітинним ембріонам легко вводити чужу ДНК чи РНК, щоб редагувати їх геноми чи створювати трансгенних риб. Прозорість дозволяє вченим легко спостерігати за флуоресцентними білками та тканинами, щоб краще оцінювати процеси ембріонального та онтогенетичного розвитку. На рибах, зокрема, вивчено процес епігенетичного впливу на детермінацію статі.

Амфібії

Xenopus laevis використовується як модельний організм, оскільки її ооцити мають особливо великий розмір, а ембріонами легко маніпулювати.



Шкіра амфібій має велику кількість залоз і виробляє слиз. Вона знаходиться в прямому та постійному контакті з мікроорганізмами у водному та/або наземному середовищі і є важливим органом у системі вродженого імунітету та першою лінією захисту від патогенів навколишнього середовища. Це дозволяє використовувати представників цього виду в імунологічних дослідженнях.

Птахи

На відміну від багатьох інших таксономічних груп птахи демонструють консервативні розмір геному, структуру хромосом і плідність на таксономічних рівнях, що глибоко розходяться. Геноми птахів містять менше повторюваних елементів і геномних перебудов. У птахів суттєво укорочені інтрони, в результаті довжина генів, що кодують білки, у них на 50% і 27% менше, ніж у ссавців та рептилій відповідно. Відносно невеликий розмір пташиного геному означає, що геномні дослідження у птахів порівняно дешевші, ніж у багатьох інших хребетних. Як модельні організми птахи також використовуються при вивченні детермінації статі, конденсуванні геному, мозаїчної структури будови еукаріотичного гена, створенні філогенетичних моделей.

З метою розробки вакцин та противірусних препаратів у курячих ембріонах на різних стадіях розвитку культивують віруси, риккетсії (збудники висипного тифу) та інші захворювання, а також у живильних середовищах на основі ембріональних тканин курей.

Ссавці

Гризуни

Найбільш застосовувані модельні організми серед ссавців – це домова миша (*Mus musculus*) і сірий щур (*Rattus norvegicus*).



Вони застосовуються для дослідження токсичних ефектів хімічних та біологічних препаратів, що пояснюється простотою їх утримання, можливістю розміщення на порівняно невеликій території достатньої кількості тварин, невеликою вагою, стійкістю до інфекційних захворювань, легкістю розмноження. Цих тварин легко фіксувати рукою; постійна заповненість шлунка їжею при звичайному режимі харчування дозволяє вводити достатні дози токсичних агентів, не викликаючи катаральних змін слизової оболонки травного тракту.

Для певних наукових напрямів застосовують інбредних тварин, що практично ідентичні за генотипом.

Свині

Sus domesticus, завдяки анатомічній та фізіологічній схожості з людьми, використовують в галузі розвитку метаболічних та інфекційних захворювань. Крім того, на великих видах модельних тварин, таких як свині, легше проводити міждисциплінарні дослідження за участю кількох тканин та органів одночасно.



Широко використовуються в генетичних дослідженнях. Вони мають високий рівень поліморфізму за фенотипами забарвлення, розмірами тіла, деякими остеологічними ознаками і багатоплідністю. Свиня є моделлю для вивчення широко поширених хвороб людини: діабету, метаболічного синдрому, ожиріння та серцево-судинних захворювань.

Особливе місце генетично модифіковані свині посідають у трансплантології. А саме при пересадці свинячої шкіри людині. Трансплантація таких важливих органів, як серце та нирки, ще не увінчалася успіхом і потребує продовження досліджень.

Собаки

Canis familiaris – важлива модель для сучасних генетичних досліджень. Особливе місце собаки, як модельні організми займали в дослідженнях травлення та фізіології вищої нервової діяльності у І. П. Павлова.



У собак можуть розвиватися деякі захворювання, аналогічні людським, а унікальна структура геному та доступність інструментів для його аналізу загалом полегшують ідентифікацію генів, пов'язаних із хворобою. Їх широко використовують для вивчення спадкових чинників ендокринних захворювань (гіпотиреоз та інших.), захворювань сітківки (пігментна ретинопатія), і розробки методів їх лікування.

Примати

Macaca mulatta має великі переваги в якості експериментальної моделі в порівнянні з іншими тваринами завдяки філогенетичній спорідненості з людиною, подібності параметрів імунної відповіді та змін показників клінічного та біохімічного аналізів крові. Цих мавп

широко використовують у дослідженнях поширення та лікування таких важких інфекцій, як ВІЛ, віспа, сказ, поліомієліт. Макаки знаходять застосування у моделюванні розвитку ракових пухлин та захворювань репродуктивної системи. На них тестують нові лікарські засоби.



Звичайну ігрунку, або мармозетку (*Callithrix jacchus*), і зелену мавпу (*Chlorocebus sabaesus*) – використовують при вивченні багатьох хвороб людини, у тому числі і ВІЛ.



Callithrix jacchus



Chlorocebus sabaesus

На нічних, або совиних, мавпах (рід *Aotus*) вивчають малярію та через їх унікальні очі, позбавлені тапетуму (світловідбиваючого шару), вивчають очні хвороби.



Для вивчення еволюції геному проводяться дослідження на звичайному шимпанзе (*Pan troglodytes*) та карликовому шимпанзе – бонобо (*Pan paniscus*), чий геном збігається з людським на 99% та 96% відповідно. Така висока подібність дозволяє розробляти інноваційні та вдосконалені методи діагностики, лікування та профілактики захворювань людини.



4. Хвороба, як модель

Суб'єктивно хвороба сприймається як погане самопочуття, що виявляється в різних симптомах захворювання і скаргах пацієнта.

Поняття «хвороба» - теоретичний конструкт, загальна абстрактна модель, що служить для того, щоб визначити незвичайні та незрозумілі зміни у людини і тим самим зрозуміти ці зміни, а крім того, це поняття вказує, як вести себе по відношенню до таких людей.

У медицині такою основною моделлю є загальна концепція хвороби (схема 1)

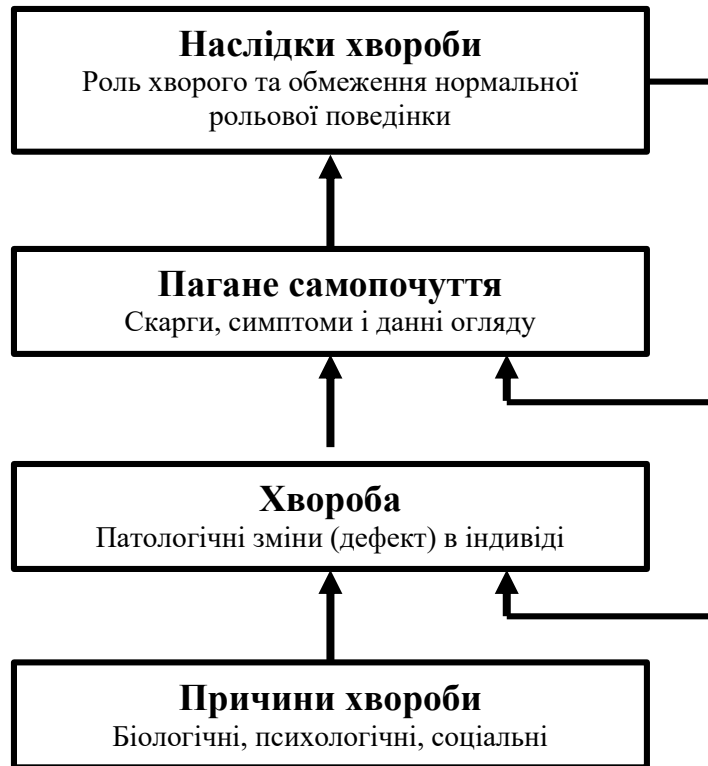


Схема 1 – Площині загальної моделі хвороби

- Скарги – відхилення фізичних функцій і відхилення від норми поведінки («погане самопочуття») можна пояснити якимось первинним розладом або специфічним дефектом.
- Цей дефект є у індивіда і виникає власне хвороба.
- Цей дефект можна пояснити однозначною причиною або набором причин, що завжди повторюються.
- Згідно класичної біомедичної моделі хвороби, цей дефект (не обов'язково є причиною) має соматичну природу.

Таким чином, модель хвороби передбачає наступний ланцюжок причин і наслідків: причина - дефект - картина прояви - слідства, іншими словами: причина хвороби - хвороба - погане самопочуття - роль хворого.

У дослідженні загальна модель хвороби - це прообраз для створення гіпотез, пошукова модель для пояснення відхилень, які потребують такого поясненні: скарги гіпотетично узагальнюються в якусь одиницю, після чого шукають дефект, що лежить в основі даної одиниці, і причину цього дефекту.

У практиці модель хвороби дає можливість відразу використовувати результати досліджень. Лікар або психотерапевт повинен співвіднести скарги і спостережувані у пацієнта відхилення з однією з багатьох нозологічних одиниць. Лікарську діагностику слід розуміти саме як такий процес класифікації. Зробивши це, лікар може перенести на свого пацієнта все, що він знає завдяки дослідженням про причини, перебіг та можливості лікування даної нозологічної одиниці. Таким чином, йому немає потреби в кожному окремому випадку спеціально з'ясовувати причини і розробляти концепцію лікування.

Модель хвороби має значення не тільки для науки, практики і хворого, а й для суспільства. З часів Середньовіччя турботу про тих, кого визначили як хворих, взяло на себе суспільство і заснувало спеціальні заклади - лікарні. Забезпечити цю турботу належним чином довірялося особливій професійній групі, лікарям, які мають відповідні обов'язки і права. Якщо чийсь стан було визначено як хвороба, то відповідальність за цю людину покладається на систему охорони здоров'я.

МОДЕЛЬ ХВОРОБИ (експериментальна) – штучне відтворення у лабораторних тварин захворювання, яке має ті чи інші ознаки відповідної хвороби людини.

Моделювання — багатоступінчастий процес, який починається відтворенням простих моделей, які надалі ускладнюються. Використання цього методу може сприяти створенню концепції, яка пояснює той чи інший патологічний стан або процес. Розповсюдженою формою моделювання є відтворення окремих симптомів або синдромів хвороби людини у тварин. Однак моделювання нозологічних форм хвороби є досить складним: спроба викликати у лабораторних тварин захворювання, ідентичні (або навіть схожі) до захворювань людини, зазвичай буває невдалою.

Стан, що передує хворобі, початок захворювання і його окремі прояви значно відрізняються у людини і лабораторних тварин. Варто також враховувати, що стійкість різних видів тварин і людини до вірулентних і патогенних мікробів різна, напр. морські свинки до туберкульозної інфекції чутливі, а білі щури – резистентні.

Великих труднощів завдає питання, якою мірою дані, отримані в експерименті на тваринах, можуть бути перенесені на людину.

Перед відтворенням патологічного процесу варто переконатися, що дослідні тварини здорові.

Цінним методом дослідження є моделювання патології з метою добору нових ЛП, однак результат випробування лікувальної дії нового препарату на експериментальних моделях відносний. Остаточним є результат клінічного дослідження. За багато років існування експериментальної медицини описано безліч моделей патологічних станів, процесів і навіть захворювань. До них належать: анемія, атеросклероз, негайні алергічні реакції, гастрит, різного роду гіпертензії, інфаркт міокарда, діабет, міокардит, нефротичний синдром, панкреатит, пневмонія, лихоманка, опіки, шок, променева хвороба та ін.