

ПРИРОДА

№ 1, 2003 г.

Лауреаты нобелевской премии 2002 г.

Скулачев В. П.

По физиологии и медицине - С. Бреннер, Х. Р. Хорвиц, Дж. Салстон

© “Природа”

Использование и распространение этого материала
в коммерческих целях
возможно лишь с разрешения редакции



Сетевая образовательная библиотека “VIVOS VOCO!”

(грант РФФИ 00-07-90172)

vivovoco.rsl.ru

vivovoco.usu.ru

vivovoco.nns.ru

www.ibmh.msk.su/vivovoco

подходов, когда из сложной системы выбиралась одна или две молекулы, исследовалась их пространственная структура и делались выводы о возможной связи между пространственной структурой и функцией.

Изучить такую связь в живой клетке — значит понять, каким образом хитросплетение специфических взаимодействий между разнообразными макромолекулами создает удивительное явление — жизнь.

Сейчас примерно 20% пространственных структур, представленных в белковом банке данных, получено методом ЯМР. Что же дальше? Достиг ли метод своих пределов в исследовании структуры и функции макромолекул? Или

мы вправе ожидать новых достижений этого метода, изменившего лицо традиционной химии 60—70-х годов и биохимии макромолекул 80—90-х? Видимо, да. Уже начаты работы, позволяющие получать спектры от белков, находящихся в самой клетке. Не исключено, что через 10—15 лет с помощью спектроскопии ЯМР будет построена трехмерная атомная модель живой клетки. Возможны и новые, совершенно неожиданные области применения этого удивительного метода. Без сомнения, лаборатория нынешнего нобелевского лауреата К.Вютриха внесет вклад в развитие ЯМР-спектроскопии в 21-м столетии. ■

© А.С.Арсеньев,

доктор химических наук, профессор

Институт биоорганической химии
им.М.М.Шемякина
и Ю.А.Овчинникова РАН
Москва

По физиологии и медицине — С.Бреннер, Х.Р.Хорвиц, Дж.Салстон

7 октября 2002 г. Нобелевский комитет по физиологии и медицине в Каролинском институте Стокгольма объявил о присуждении премии С.Бреннеру (S.Brenner), Х.Р.Хорвицу (H.R.Horvitz) и Дж.Салстону (J.Sulston) «за открытие в области генетической регуляции развития органов и запрограммированной смерти клетки».

Тот факт, что онтогенез находится под генетическим контролем, вряд ли мог кого-то удивить даже в далекие уже 70-е годы ушедшего XX в. Такой контроль должен был быть, и нашел его Бреннер, старейший из новых лауреатов (1927 г. рождения). Двое других «нобелевцев», Хорвиц (1947 г. рождения) и Салстон (1942 г. рождения), открыли «гены смерти». Это событие действительно потрясло образованную публику, привыкшую считать, что

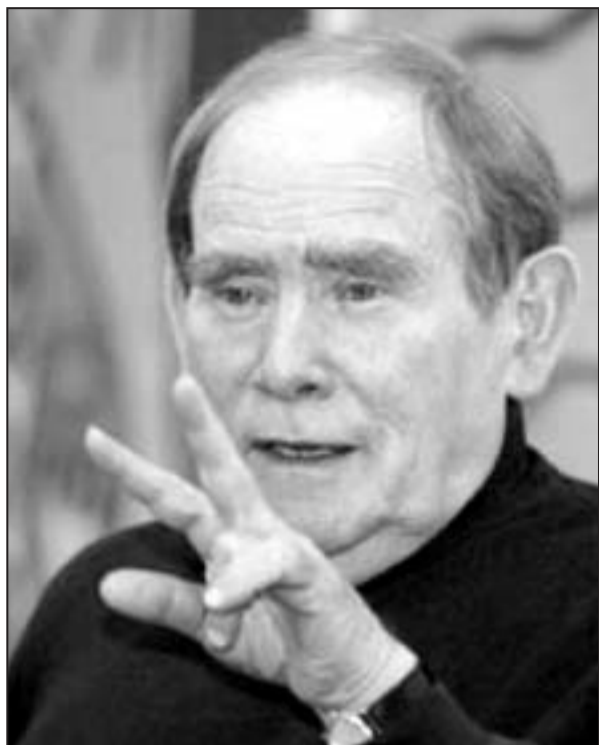
в живом организме все призвано поддерживать жизнь и бороться со смертью.

Давно уже было очевидно, что онтогенез невозможен без ликвидации отдельных клеток, участков тканей и даже целых органов, возникающих на определенных этапах индивидуального развития, чтобы затем исчезнуть при формировании взрослого организма. Неясно было лишь, происходит такая ликвидация посредством фагоцитоза или каким-то другим, пока неизвестным путем.

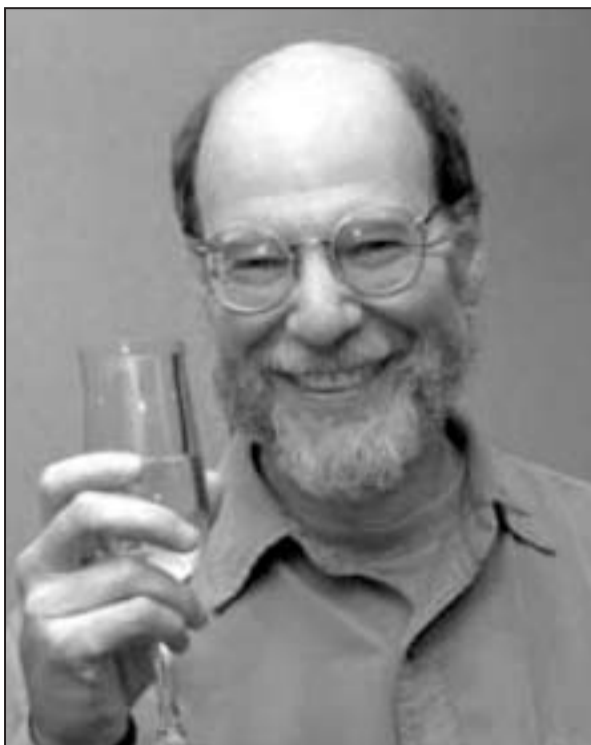
Несомненны заслуги лауреатов в чисто методическом плане. Еще в 70-е годы Бреннер предложил работать на «червячке» — теперь уже весьма знаменитой нематоде *Caenorhabditis elegans*, а его коллеги продемонстрировали огромные преимущества нового объекта биологических исследований. Дело в том, что эта нематода очень

мала (длиной около 1 мм), совершенно прозрачна и живет всего пару недель. Вот почему сравнительно просто удается проследить судьбу каждой из составляющих ее 959 клеток — от оплодотворенной яйцеклетки вплоть до взрослой особи. Применив нехитрый мутаген (метилэтансульфонат), Бреннер получил мутации, останавливающие развитие отдельных этапов онтогенеза, и идентифицировал гены, ответственные за них.

Салстон обратил внимание на то, что взрослая нематода должна была бы состоять из 1090, а не 959 клеток, т.е. 131 клетка исчезает в ходе онтогенеза. Было высказано предположение, что эти клетки погибают, встав на путь запрограммированной смерти (апоптоза). Салстон идентифицировал первый ген клеточного самоубийства — *luc-1*, необходимый для дегградации ДНК в умирающей клетке.



С.Бреннер



Х.Р.Хорвиц



Дж.Салстон

В те же 70-е Хорвиц продолжил исследование Бреннера и Салстона на *C.elegans*. В результате большой серии опытов (публикации 1986 г.) он открыл гены *ced-3* и *ced-4*, необходимые для клеточного самоубийства. Впоследствии Хорвиц описал также ген *ced-9*, удерживающий клетку от этого трагического шага, пока ее час не пробил, и нашел соответствующие гены у высших животных и человека. Здесь аналогами *ced-3* и *ced-4* оказались гены, кодирующие одну из апоптозных протеаз (каспаз) и фактор 1, активирующий апоптозную протеазу (Араф-1). Что касается гена *ced-9*, то его человеческий аналог кодирует антиапоптозный белок Bcl-2.

Все нынешние лауреаты начинали свои исследования в Кембридже (Великобритания). Затем жизнь разбросала бывших коллег: Бреннер уехал в Беркли (США), Хорвиц променял английский Кембридж на американский, в Бостоне, и лишь Салстон остался верен своей *alma mater*.

По существу все три отмеченные премией работы послужили основой для дальнейших опытов других исследователей, показавших, что способность к запрограммированной смерти есть неотъемлемое и обязательное свойство

любой клетки любого многоклеточного существа. Про- и антиапоптозные гены имеются в каждой из таких клеток, а роль апоптоза далеко не ограничивается его участием в онтогенетическом развитии. У высших организмов им выбраковываются: клетки, где повреждена ДНК или другие жизненно важные системы; клетки иммунной системы, образующие антитела к собственным белкам; «бездомные» клетки, случайно оказавшиеся вне своей родной ткани, и т.д.

Доказательство того факта, что клетка располагает механизмом самоубийства, вновь поднимает вопрос, поставленный еще Августом Вейсманом в конце XIX в.: не может ли смерть организма от старости быть следствием включения определенной программы. Как писал Ф.Пешоа, «мы способны увидеть только то, что уже где-то однажды видели». Традиционное неприятие Вейсмана классическими дарвинистами может быть теперь поколеблено доказательством его правоты по меньшей мере на клеточном уровне. Справедливость его парадоксальной идеи, что смерть изобретена эволюцией как один из способов адаптации сообщества организмов к меняющимся внешним условиям, получила прямое подтверждение на

одноклеточных организмах — бактериях и дрожжах, у которых недавно были описаны механизмы запрограммированной смерти. У дрожжей этот механизм оказался очень похожим на апоптоз клеток высших животных.

Запрограммированная смерть — один из главных механизмов, защищающих нас от рака и аутоиммунных заболеваний. В то же время он участвует в развитии инфаркта, инсульта, септического шока и, видимо, старения организма. Научившись управлять этим процессом, можно получить реальный шанс в радикальной борьбе с недугами, которые служат основными причинами смерти людей. ■

© Академик В.П.Скулачев