



Нобелевская премия — за червей!

7 октября 2002 г. Нобелевская Ассамблея при Каролинском институте в Стокгольме, Швеция, присудила Нобелевскую премию по физиологии или медицине трем ученым: С. Бреннеру, Р. Хорвитцу и Д. Салстону — «за открытия, посвященные генетической регуляции развития органов и программированной клеточной смерти».

Церемония вручения Нобелевской премии состоится в Стокгольме 10 декабря — в годовщину смерти Альфреда Нобеля, учредителя премии. Сумма премии 2002 г. по медицине (около 1,1 миллиона долларов США) будет разделена поровну между тремя учеными.

На этот раз Нобелевская премия присуждена за изучение нематоды *Caenorhabditis elegans* — маленького почвенного червячка, встречающегося в умеренных широтах. Открытия лауреатов нынешнего года касаются генетической регуляции развития органов и программированной смерти клеток (апоптоза). Благодаря использованию нематоды *C. elegans* в качестве экспериментальной модельной системы, исследователи смогли изучить деление и дифференцировку клеток от оплодотворенного яйца до взрослого организма.

Они идентифицировали ключевые гены, регулирующие развитие органов и апоптоз, и показали, что похожие гены существуют у высших видов, включая человека. Эти открытия важны для медицинской науки, т.к. проливают свет на патогенез многих заболеваний.

Модельный организм *C. elegans*

С. Бреннер решил заняться *C. elegans* еще в 1963 г. У млекопитающих трудно изучать дифференцировку клеток и развитие органов из-за огромного числа клеток и сложной организации. Для этого нужен более простой модельный организм. Идеальной Бреннеру показалась нематода *Caenorhabditis elegans*. Это маленький червь длиной около 1 мм с коротким генерационным периодом и совершенно прозрачный, что позволяет наблюдать деление клеток прямо под микроскопом. Бреннер ввел *C. elegans* в научный обиход в качестве новой «модельной системы» для исследований в области генетики развития и нейробиологии. Это позволило применять генетический анализ к таким процессам, как клеточное деление, дифференцировка и развитие органов. Дж. Салстон и Р. Хорвитц были самыми ранними и самыми последовательными из учеников С. Бреннера. Открытия Бреннера были сделаны в Кембридже (Великобритания).

Открытие апоптоза

Тело человека состоит из сотен типов клеток, берущих начало от оплодотворенной яйцеклетки. Одновременно с размножением клеток происходит смерть некоторого их числа, благодаря чему в тканях взрослого поддерживается нужное количество клеток. У каждого из нас ежедневно образуется более тысячи миллиардов новых клеток, но такое же количество клеток умирает путем контролируемого «суицидного» процесса. Этот тонко организованный процесс элиминации определенных клеток получил название программированной клеточной гибели, или апоптоза. Смерть клеток необходима для нормального эмбрионального развития. Она сопут-

ствует метаморфозу животных, например, превращению головастика в лягушку. Путем программированной гибели клеток удаляются межпальцевые перепонки на руках и ногах человеческого зародыша. Избыток нейронных клеток, возникающий на ранних стадиях развития мозга, также элиминируется с помощью апоптоза. Бреннер, Салстон и Хорвитц открыли, что у нематоды *C. elegans* программу клеточной смерти контролируют специальные гены. Из 1090 клеток, участвующих в построении тела *C. elegans*, 131 клетка неизменно погибает в ходе развития нематоды, и эта естественная смерть клеток управляется специальным комплектом генов.

Картирование клеточных линий

Д. Салстон разработал метод, с помощью которого можно было изучить все клеточные деления *C. elegans*, начиная от оплодотворенного яйца до взрослого животного, состоящего из 959 клеток. В 1976 г. Салстон описал первую такую линию клеток, ответственную за развитие нервной системы червя. Он показал, что все клеточные линии инвариантны, т.е. каждая нематода повторяет одну и ту же программу клеточных делений и дифференцировки. Салстон создал карту линий клеток червя, с помощью которой можно проследить последствия деления каждой клетки или каждого акта клеточной дифференцировки вплоть до образования готовой ткани. Салстон сделал важный вывод, что в пределах каждой клеточной линии определенные клетки всегда погибают путем программированной клеточной смерти. Он показал, что гибель части клеток составляет неотъемлемую часть нормального процесса дифференцировки. Салстон описал первые мутации киллерных генов, включая ген *pus-1*. Он показал,

что белок, кодируемый геном *pus-1*, нужен для деградации ДНК мертвой клетки.

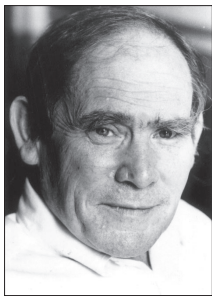
Идентификация «генов смерти»

Р. Хорвитц подключился к изучению *C. elegans* в 1970-е гг. Он сосредоточился на вопросе: имеется ли генетическая программа, контролирующая клеточную смерть, — и пришел к выводу, что да, такая программа существует. В 1986 г. Хорвитц идентифицировал два первых гена смерти, которые он назвал *ced-3* и *ced-4* (от слов *Caenorhabditis elegans* death). Киллерный ген *ced-3* кодирует каспазу (цистеиновую аспарат-протеиназу), и его действие облегчает ген *ced-4*, аналог человеческого гена *Apaf-1*. Хорвитц выявил и антикиллерный ген, *ced-9*, защищающий клетки от апоптоза, и показал, что он похож на человеческий протоонкоген *bcl-2*, который защищает от апоптоза клетки человека. Теперь мы знаем, что механизмы, активирующие апоптоз, эволюционно консервативны. У человека имеются гены, похожие на *ced-3*, *ced-4* и *ced-9*, которые регулируют апоптоз так же, как это делают гены *C. elegans*.

Болезни и программируемая смерть клеток

Понимание нарушений сигнальных путей, контролирующих клеточную смерть, весьма важно для медицины. Сегодня мы знаем, что при СПИДе, нейродегенеративных заболеваниях, инсульте и инфаркте миокарда клетки гибнут в результате избыточного апоптоза. Аутоиммунные болезни или рак, наоборот, характеризуются уменьшением клеточной гибели и продлением жизни клеток, которые обычно должны умирать.

Краткие биографии лауреатов



С. Бреннер (Sydney Brenner). Родился 13.01.1927 г. в г. Джермистоне, Южно-Африканский Союз. Британец. Степень магистра естественных наук и бакалавра медицины и хирургии получил в Университете Витватерсранд в Йоханнесбурге (1947, 1951),

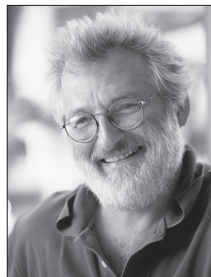
степень д-ра философии по химии — в Оксфордском Университете в Англии (1954). В 1957 г. поступил в Медицинский Исследовательский Совет (Medical Research Council) в Кембридже и стал директором Лаборатории молекулярной биологии и Сектора молекулярной генетики. Именно здесь им начаты исследования по биологии *C. elegans*. С 1981 г. — в Калифорнии, США: с 1981 по 1985 гг. стажирруется в Институте биологических исследований им. Дж. Солка, с 1989 по 1991 г. работает в Scripps Research Institute. В 1996 г. основал Институт молекулярных исследований (г. Беркли, Калифорния), в котором первые годы был президентом и директором по научной работе. Из достижений Бреннера отмечают также то, что в 1960-х он установил существование мРНК и показал, что нуклеотидная последовательность мРНК определяет порядок аминокислот в белках. Вместе с Ф. Криком Бреннер предположил, что одна аминокислота кодируется тремя нуклеотидами РНК — триплетом. За эти открытия Бреннер получил в 1974 г. свою первую премию Ласкера в области фундаментальных медицинских исследований, которую иногда называют «американским Нобелем».

Награды: Королевская Медаль (1974), медаль Копли Лондонского Королевского Общества (1991), две премии Альберта Ласкера (1974, 2000), международная премия Фонда Герднера

(1991), премия Марша Даймов по биологии развития (2002), премия Дэна Дэвида (2002). Бреннер — член Королевского Колледжа и Королевского Общества в Лондоне; иностранный член Национальной Академии наук США, почетный член многих других обществ и обладатель почетных степеней более двух дюжин колледжей и университетов мира.

Сэр Д. Салстон (Sir John E. Sulston). Родился 27.03.1942 г. Британец. Окончил Кембриджский университет (Англия), где получил степени бакалавра (1963) и д-ра философии (1966) за работу по химическому синтезу ДНК. В 1966–1969 гг. стажировался в Институте биологических исследований им. Дж. Солка (США), где изучал пребиотическую химию (начала жизни на Земле). С 1969 г. — научный сотрудник группы С. Бреннера в Лаборатории молекулярной биологии Медицинского Исследовательского Совета (Кембридж, Англия), начало исследований по биологии и генетике *C. elegans*. В 1992–2000 гг. — директор Сэнджеровского Центра Веллкам Траст, Кембридж (Англия), участие в международном проекте «Геном человека».

Награды: член Королевского Общества (1986), премия У. Олдена Спенсера (1986), международная премия Фонда Герднера (1991), Дарвиновская медаль Королевского Общества (1996), премия Розенстила (1998), премия Пфайзера за инновационную науку (2000), медаль Джорджа У. Бидла (2000), медаль сэра Фредерика Гоуланда Гопкинса (2000), рыцарство (Knight Bachelor) за исследования генома чело-

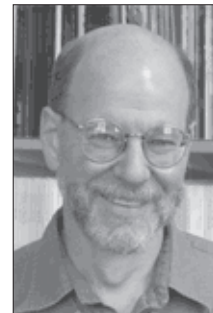


века (2001), Эдинбургская медаль (2001), премия принца Астурии (2001).

Р. Хорвитц (H. Robert Horvitz).

Родился 8.05.1947 г. Американец. Окончил Гарвардский университет, где получил степени магистра биологии (1972) и д-ра философии (1974). С 1978 г. — профессор биологии Массачусетского технологического института (Кембридж, США), с 1988 г. — исследователь Медицинского института им. Г. Хьюза.

Награды: премия Спенсера по нейробиологии (1986), премия Стального фонда США по молекулярной биологии (1988); член Национальной Академии Наук США (1991); премия В.Д. Маттиа (Институт Молекулярной биологии им. Роше) (1993), премия Ганса Сигриста (1994), премия Чарлза А. Даны (1995), премия Сибба-Дрю за биомедицинские исследования (1996), премия Розенстила (1998), премия Пассано за достижения в медицинской науке (1998), премия Альфреда П. Солана, мл. (Фонд изучения рака Джeneral Моторс; 1998), Международная премия Фонда Герднера (1999), премия Пауля Эрлиха и Людвиг Дармштедтера (2000), премия Сергерфолка (2000), премия Марша Даймов по биологии развития (2000), премия Луизы Гросс Горвитц по биологии или биохимии (2000), премия Чарлза-Леопольда Мейера Французской Академии Наук (2000), премия Бристоль-Майерс Скуйбб за выдающиеся достижения в неврологии (2001), медаль Генетического Общества Америки (2001).



Труды: 1. Brenner S. My Life in Science. — BioMed Central, 2001. — 191 pp. 2. Ceol C., Horvitz H.R. dpl-1 DP and efl-1E2F act with lin-35 Rb to antagonize Ras signaling in *C. elegans* vulval development // Molec. Cell. — 2001. — Vol. 7. — P. 461–473. 3. Encyclopedia of Genetics / Eds. S. Brenner, J.H. Miller. — San Diego: Academic Press, 2001. — Vol. 4. — 2257 pp. 4. Lundquist E., Reddien P., Hartwig E. et al. Three *C. elegans* Rac proteins and several alternative Rac regulators control axon guidance, cell migration and apoptotic cell phagocytosis // Development. — 2001. — Vol. 128. — P. 4475–4488. 5. Ranganathan R., Sawin E., Trent C., Horvitz H.R. Mutations in the *Caenorhabditis elegans* serotonin reuptake transporter MOD-5 reveal serotonin-dependent and independent activities of fluoxetine // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 5871–5884. 6. Reddien P., Cameron S., Horvitz H.R. Phagocytosis promotes programmed cell death in *C. elegans* // Nature. — 2001. — Vol. 412. — P. 198–202. 7. Sulston J., Ferry G. The Common Thread: A Story of Science, Politics, Ethics and the Human Genome. — Joseph Henry Press, 2002. — 320 pp. 8. Zhou Z., Hartwig E., Horvitz H.R. CED-1 is a transmembrane receptor that mediates cell-corpse engulfment in *C. elegans* // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 43–56.

