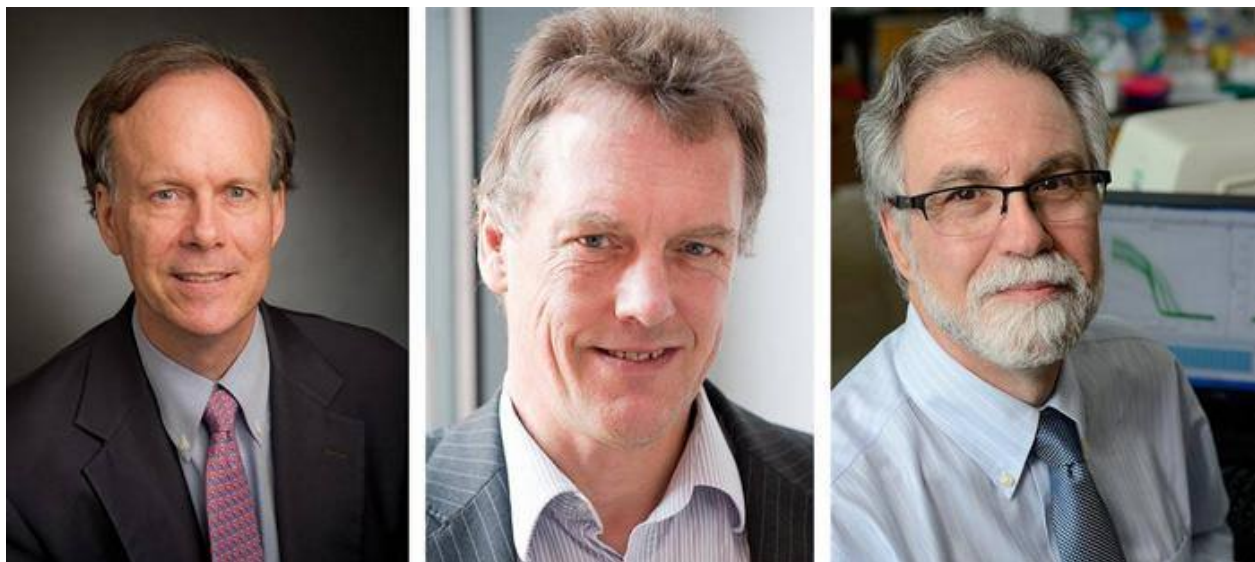


ОТКРЫТИЕ НОБЕЛЕВСКИХ ЛАУРЕАТОВ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПУТЬ В БОРЬБЕ С ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ И ДРУГИМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Семен Златин

Доктор медицины, г. Хайфа, Израиль. E-mail: semen.zlatin@gmail.com



Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2019 года
Слева направо: Уильям Кэлин (William Kaelin), Питер Рэтклифф (Peter Ratcliffe),
Грегг Семенза (Gregg Semenza).

По традиции, первыми названы лауреаты по физиологии и медицине. Ими стали американцы Уильям Кэлин и Грегг Семенза, а также британец Питер Рэтклифф. Высшей научной награды эти ученые удостоены за исследования, которые **раскрыли молекулярные механизмы реакции и адаптации клеток к изменениям в снабжении кислородом**. А это один из самых важных адаптационных процессов в жизни.

Уильям Кэлин-младший. 1957 рождения, Нью-Йорк, в семье налогового адвоката. Доктор медицины, онколог. С 1998 года - исследователь Медицинского института Говарда Хьюза. Член Американского общества клинических исследований и Академии Американской ассоциации исследований рака (2014). Занимался проблемой наследственного заболевания Гиппеля — Линдау, которое выражается в повышенном риске возникновения рака. В 1988 году им было установлено, что причиной являются мутации в гене VHL (от англоязычного названия заболевания, von Hippel — Lindau disease). И, как выяснилось, этот белок является одним из ключевых в ответе клеток на вариации в концентрации кислорода в среде.

Грегг Леонард Семенза. 1956 года рождения, Нью-Йорк, в многодетной семье. Окончил Гарвардский университет. Доктор медицины и доктор философии. С 1986 года - постдокторант по медицинской генетике в Университете Джонса Хопкинса. В настоящее время занимает ряд профессорских позиций на кафедрах педиатрии, медицины, онкологии, радиационной онкологии, биохимии в Школе медицины Университета Джонса Хопкинса, директор-основатель программы по сосудистой биологии Института клеточной инженерии медицинской генетики. Также, как и Питер Рэтклифф, Грегг Семенза занимается исследованием молекулярных и клеточных механизмов адаптации организма к гипоксии.

Питер Рэтклифф 1954 года рождения — британский учёный-медик и молекулярный биолог, специалист по гипоксии, а также по тому, как клетки ощущают кислород. Он поставил перед собой цель разобраться в механизмах регуляции экспрессии гена эритропоэтина.

Директор оксфордского института (TDI) и член Института исследований рака Людвиг, также директор по клиническим исследованиям Институт Фрэнсиса, член Лондонского королевского общества и АМН Великобритании, профессор.

Ученые удостоены высокой премии за изучение механизмов приспособления клеток к изменениям в их снабжении кислородом и реакций и адаптаций к этим изменениям.

Кислород необходим для образования энергии, которая поддерживает жизнеобеспечение организма, умственную и физическую активность организма. Он входит в состав всех молекул белков, жиров и углеводов, нуклеиновых кислот – структур, обеспечивающих жизнедеятельность организма. Это универсальный окислитель. Без него невозможен синтез АТФ - основного энергетика все живых существ. Благодаря кислороду в нашем организме образуется энергия, без него невозможна ни одна реакция в организме.

Тело человека на 70% состоит из воды и имеет определенное кислотно-щелочное соотношение, характеризуемое рН (водородным) показателем. Значение этого показателя рН зависит от соотношения между положительно заряженными ионами (формирующими кислую среду) и отрицательно заряженными ионами (формирующими щелочную среду). При рН равном 7,0 говорят о нейтральной среде. Чем ниже уровень рН - тем среда более кислая (от 6,9 до 0). Щелочная среда имеет высокий уровень рН (от 7,1 до 14,0).

При недостатке кислорода - гипоксии происходит сдвиг рН в кислую сторону, нарушается обмен веществ, развивается патогенная флора, что приводит к интоксикации организма. Переносчиком кислорода являются эритроциты крови. В норме кровь имеет щелочную среду с рН 7.35-7.405. Если по тем или иным причинам в организме не хватает кислорода, то идет процесс окисления и происходит слипание эритроцитов, которые образуют слипшийся конгломерат, и в таком виде они уже не могут свободно проникать в межклеточное пространство и переносят лишь 13-17 % кислорода от нормы.

А когда кислорода недостаточно, нашему организму приходится адаптироваться и он включает сберегающие и компенсационные реакции. Но для этого клетки с помощью какого-то специального механизма сначала должны "почувствовать", что им не хватает кислорода, - но как именно это происходит, ученые не могли понять десятилетиями.

Притом, вопрос этот отнюдь не праздный. Нарушение работы этого механизма имеет самые серьезные последствия: продолжительное кислородное голодание может в итоге привести к необратимым изменениям в тканях. Причин для развития гипоксии в организме весьма достаточно. Таковыми могут быть как экзогенные факторы – загрязнение воздуха и окружающей среды, так и ряд болезненных состояний нашего организма. Особенно чувствительны к кислородной недостаточности сердце, печень, почки и центральная нервная система. Ученым давно известно, что уровень кислорода в организме в целом отслеживают специальные рецепторы, прилегающие к сонной артерии - каротидные тельца. Когда кислорода становится недостаточно, они посылают в мозг сигналы, регулирующие частоту дыхания. Поэтому, например, мы начинаем чаще дышать при быстрой ходьбе или других физических нагрузках. За счет изменения дыхания и насыщения клеток кислородом и происходит нормальный обмен веществ во всех наших органах и тканях.

Продолжительная гипоксия приводит к интоксикации и закислению организма. При этом, клетки не дополучают кислород для нормального течения жизненных процессов в организме. А это приводит к старению и многим хроническим заболеваниям.

Мало того, в нормальных клетках при длительной гипоксии происходит замена дыхания с использованием кислорода на получения другого вида энергии – к ферментации глюкозы. А это приводит к перерождению нормальных клеток в раковые. Немецкий биохимик Лауреат Нобелевской премии Отто Варбург еще в начале 30 годов прошлого столетия доказал, что раковые клетки растут только в кислой среде, а в насыщенной кислородом среде они погибает. Раковые клетки получают энергию через неокислительный распад глюкозы, т.е. они переходят на бескислородный способ дыхания. Отто Варбург утверждал, что если забрать у здоровой клетки 35 % кислорода, то они быстро превращаются в раковую клетку. *Все нормальные*

клетки имеют абсолютную потребность в кислороде, а раковые клетки могут жить и без него. Таким образом, одной из причин возникновения раковых клеток является кислородное голодание (гипоксия клеток).

Еще в начале прошлого века ученые выяснили, что при гипоксии происходит выброс гормона эритропоэтина. По химическому строению это гликопротеин, который секретируется в почках и в печени. Это физиологический стимулятор кроветворения, то есть процесса эритропоэза (от греч. «erythro — «красный», и греч. poiesis — «делать»), в ходе которого образуются красные кровяные клетки (эритроциты) переносящие молекулы кислорода. Он и активизирует образование и созревание эритроцитов. Секреция эритропоэтина усиливается при кровопотере и различных анемических состояниях, в том числе, железо-, фолат- и В12-дефицитных анемиях и др., при ишемии почек, при гипоксических состояниях. Образующийся при гипоксиях эритропоэтин стимулирует эритропоэз, пролиферацию и дифференциацию клеток красного кровяного ростка, приводя тем самым к ускоренному эритропоэзу в кроветворных тканях и к увеличению выхода эритроцитов в кровь, что и обеспечивает питание кислородом. Однако долгое время было неизвестно и оставалось загадкой, как именно клетки чувствуют кислород и какой механизм обеспечивает эту реакцию.

Эту загадку и расшифровали и открыли новые лауреаты Нобелевской премии. Премию им присудили за исследования, которые доказали как клетки реагируют и адаптируются к изменениям уровня кислорода в окружающей среде. Они "определили молекулярный механизм, регулирующий активность генов в ответ на различные уровни кислорода", говорится в заявлении Королевского Каролинского медико-хирургического института Стокгольма. Эритропоэтин (гемопоэтин) - один из гормонов почек (также секретируется в перисинусоидальных клетках печени), который контролирует эритропоэз. По химическому строению является гликопротеином.

Исследователи заложили основу для понимания того, как объем содержания кислорода влияет на клеточный метаболизм и на физиологические функции. Нуклеотиды — это сложные биологические вещества, которые играют ключевую роль во многих биологических процессах и служат основой для построения ДНК и РНК, белков и являются универсальными источниками энергии. Нуклеотиды входят в состав коферментов, принимают участие в углеводном обмене и синтезе липидов. Кроме того, нуклеотиды являются компонентами активных форм витаминов, в основном группы В (рибофлавин, ниацин). Нуклеотиды способствуют формированию естественного микробиоценоза, предоставляют необходимую энергию для регенеративных процессов в кишечнике, влияют на созревание и нормализацию функционирования гепатоцитов.

Грегг Семенза и Питер Рэтклифф изучали **ген эритропоэтина и запуск его работы в ответ на гипоксию**. Эритропоэтин представляет собой в определенной последовательности расположенные **нуклеотиды ДНК**. Нуклеотиды — это сложные биологически активные вещества, универсальные источники энергии, играющие ключевую роль во многих биологических процессах, и служат основой для построения ДНК, РНК и белков. Ученым удалось выяснить, что кислород регулирует экспрессию процесса, при котором наследственная информация от гена эритропоэтина преобразуется в функциональный продукт - *РНК и белок* в самых разных тканях организма, а не только в почках.

Грегг Семенза открыл, что между процессом накопления кислорода, активизацией гена эритропоэтина и образованием ДНК есть посредник - белковый комплекс, **HIF фактор (hypoxia-inducing factor)**, индуцируемый гипоксией. Он связывается с ДНК и может тормозить или стимулировать выработку эритропоэтина.

В том случае когда в клетках достаточно кислорода, HIF фактор неактивен и быстро деградирует в цитоплазме клетки и себя не проявляет. Его уничтожают протеасомы - белковые машины. За их открытие в 2004 году тоже вручали Нобелевскую премию.

Механизм, с помощью которого клетки реагируют на концентрацию кислорода, играет роль в развитии разных болезней человека. Например, пациенты с почечной недостаточностью

страдают от анемии, поскольку почки не справляются с производством эритропоэтина и недостаточно его вырабатывают. Ослабляется функция эритроцитов и наступает кислородное голодание клеток и организма в целом. При этом происходит избыточное образование белков, что стимулируют рост сосудов. А это приводит к перерождению нормальных клеток в раковые. Детальное понимание процесса, который лежит в основе этих событий, может помочь в разработке лекарств для усиления или подавления реакции на гипоксию в клетках.

Ученые обнаружили, что механизм, позволяющий клеткам чувствовать недостаток кислорода, работает практически во всех тканях, а не только в почках, где вырабатывается нужный гормон. Проведя эксперименты на мышах, Грегг Семенза выяснил, что недостаток кислорода влияет на участки ДНК, отвечающие за производство эритропоэтина. Но для этого клетки сначала должны "почувствовать", что им не хватает кислорода с помощью какого-то специального механизма - а как именно это происходит, ученые не могли понять десятилетиями.

Притом, это вопрос отнюдь не праздный, ведь нарушение работы этого механизма имеет самые серьезные последствия: продолжительное кислородное голодание может в итоге привести к необратимым изменениям в тканях. Особенно чувствительны к кислородной недостаточности сердце, печень, почки и центральная нервная система.

Ученые установили, что при длительной гипоксии происходит сбой в работе **гена HIF (hypoxia-inducing factor)** и он индуцирует этот недостаток кислорода, что приводит к образованию и развитию опухолевого процесса. Есть ли механизм равновесия, который приостанавливает это патологически вредный процесс в организме?

На этот вопрос и помог ответить онколог Уильям Кэлин, пытаясь решить совершенно другую проблему. Он изучал довольно редкое генетическое заболевание (болезнь Гиппеля-Линдау), которое серьезно увеличивает риск развития рака. В процессе работы он обнаружил, что это происходит из-за сбоя в работе другого гена - **опухолевого супрессора VHL (von Hippel-Lindau)** или **белка-антионкосупрессора**. («Супрессия» означает «подавление»). Потеря активности этого гена приводит к запуску патогенетического механизма накопления другого фактора индуцированного гипоксией **HIF**, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста и прежде всего опухолевой ткани клеток эндотелия для построения новой сосудистой системы. Рост сосудов приводит к увеличению поступления кислорода в опухолевую ткань, что и способствует дальнейшему ее развитию и росту и прогрессированию этого патологического процесса. Таким образом, при недостаточной активности - онкосупрессии отмечается рост новообразований, поражающих полушария мозга, мозжечок и сетчатку глаза, спинной мозг и периферические нервы.

Ученые установили, что раковые клетки с поврежденным геном очень чутко реагировали на недостаток кислорода, но при введении туда здорового супрессора VHL реакция приходила в норму, приостанавливался рост раковых клеток. И это происходит из-за восстановления в работе поврежденного гена HIF (*hypoxia-inducing factor*).

Так выяснилось, что **опухолевый супрессор или белок-антионкосупрессор VHL (von Hippel-Lindau)** отвечают за другой белковый комплекс **HIF (hypoxia-inducing factor)** и меняют его форму в зависимости от насыщенности кислородом, что и приводит к изменениям в экспрессии ДНК. С помощью этих белков можно замедлить рост раковых клеток и даже полностью остановить развитие опухолевых процессов.

Как отмечает Нобелевский комитет, Уильям Кэлин, Питер Рэтклифф и Грегг Семенза открыли молекулярный механизм, который регулирует активность генов в ответ на различные уровни кислорода, динамика которых - один из самых важных адаптационных процессов в жизни. Эти исследования, говорится в пресс-релизе Нобелевского комитета, играют важную роль в понимании процессов развития злокачественных опухолей, в центре которых всегда существуют кислородное голодание, болезни почек и другие. Именно поэтому они проложили путь для создания новых, перспективных методов борьбы с анемией, раком и многими другими заболеваниями.

Всегда интересно, как отмеченные "Нобелем" узнают о награде. Известны случаи, когда новоиспеченные лауреаты воспринимали такое сообщение не иначе как розыгрыш. Так вот здесь двое нобелевских лауреатов еще крепко спали, когда им позвонили из Нобелевского комитета... "Последним я позвонил Уильяму Кэлину, что было непросто: у меня не было его номера телефона. Сначала я дозвонился до его сестры, которую разбудил. Она дала мне два номера, один из которых оказался неправильным. Когда я наконец дозвонился до него, он был безумно счастлив, почти потерял дар речи", - рассказал на пресс-конференции секретарь Нобелевского комитета Томас Перлман.