

НОВОСТИ НАУКИ

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ 2004 ГОДА ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В октябре 2004 года американские ученые из Колумбийского Университета в Нью-Йорке, Linda Buck и Richard Axel получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за исследование сенсорной системы, определяющих обоняние.

Запах имеет решающее значение для животных: они используют его для обнаружения других животных, идентификации территории и поиска особей противоположного пола. Люди полагаются на запахи в гораздо меньшей степени, но тем не менее используют их как важный компонент своей физиологии.

Двадцать лет назад наука о запахах считалась падчерицей сенсорной физиологии. В те годы нейрофизиологи и нейрохимики были заинтересованы больше зрительной системой - и успешно продвигались вперед. К 1986 году были обнаружены три главных цветовых рецептора, отвечающих за восприятие красного, синего и зеленого цвета, и ученые четко представляли себе комбинаторный код, который позволяет ощущать свет волн различной длины и различать все цвета радуги.

В отличие от зрения, исследователи обоняния находились в начальной фазе своих научных разработок, ограничиваясь использованием электродных методов для изучения рецепторов, определяющих восприятие запаха.

Linda Buck и Richard Axel координально изменили ситуацию в этой области. После защиты диссертации Linda Buck стала работать в лаборатории Axel в медицинском институте Говарда Хьюза (Howard Hughes Medical Institute (HHMI) Колумбийского университета.

Основываясь на данных научной литературы о том, что обонятельные рецепторы могут быть отнесены к небольшому семейству зрительных рецепторов, Linda Buck использовала в своем исследовании недавно разработанный метод - полимеразную цепную реакцию (PCR). Buck использовала этот подход для оценки обонятельных рецепторов у крыс. Для того времени этот подход был нов, и на его разработку ей понадобилось 6 лет.

Публикация Linda Buck и Richard Axel всколыхнула весь мир сенсорной физиологии. Оказалось, что обонятельные рецепторы представляли собой то же самое семейство G-белков, что и рецепторы зрительные. Однако вопреки ожиданиям, подсемейство обонятельных рецепторов оказалось довольно большим и включало около тысячи представителей. Настолько же неожиданно стало открытие о том, что каждая клетка в носовой полости содержит только один тип обонятельного рецептора. Каждая из этих клеток посылает импульс в обонятельную луковицу. Дальнейшие исследования этих ученых показали, что все клетки, несущие специфический рецептор, проецируются в определенную область в обонятельной луковице.

Следующий, важный в исследовании шаг вперед поможет понять точно восприятие запаха. Ученые полагают, что обоняние будет служить моделью для понимания того, как наш мозг обрабатывает всю сенсорную информацию, получаемую из внешнего мира.

НОВОСТИ НАУКИ

Успех ученых Richard Axel и Linda Buck в области изучения науки о запахах многие связывают с их личным упорством, подкрепленным постоянной мощной поддержкой, которую оказывает своим исследователям медицинский институт Говарда Хьюза (HHMI). С момента своего основания в 1984 году этот институт "подготовил" 13 Нобелевских лауреатов, а Linda Buck стала седьмой женщиной, удостоенной Нобелевской премии по физиологии и медицине.

ПТИЧИЙ ГРИПП H5N1 У КОШЕК

Взаимоотношения между вирусом птичьего гриппа А и его носителями заметно изменились в последнее время. Это имеет серьезные последствия для здоровья человека.

Самая последняя вспышка птичьего гриппа H5N1, зафиксированная в 2003-2004 году в Азии, вызвала огромную волну смертности среди домашней птицы. Во время этой вспышки официально зарегистрировано 39 случаев прямой передачи вируса гриппа от птиц человеку, причем 28 из них оказались смертельными. Появились сообщения о смертельной вирусной инфекции H5N1 у домашних кошек и в зоопарке после скармливания животным зараженной курятины, что противоречило представлениям об устойчивости домашних кошек к вирусной инфекции гриппа А.

Чтобы определить патогенность этого вируса у домашних кошек, ученые из отдела вирусологии Эразмского медицинского центра в Роттердаме (Нидерланды) T. Kuiken, G. Rimmelzwaan, D. Van Riel, G. Van Amerongen, M. Baars, R. Fouchier и A. Osterhaus инфицировали 4-6-месячных европейских короткошерстных кошек вирусом H5N1 и изучили их реакцию на заражение.

Сначала ученые ввели интратрахеально трем кошкам инфекционную дозу тканевой культуры вируса H5N1, изолированного от умершего от этого заболевания жителя Вьетнама. У кошек проявились клинические признаки, характерные для гриппа: повышенная температура тела с первого постинфекционного дня, сниженная активность, конъюнктивит и затрудненное дыхание. На шестой день после заражения одна кошка умерла. Кошки выделяли вирус на третий день после инфицирования, вероятно, в результате того что инфекция "спустилась" по дыхательным путям. На вскрытии на седьмой день после заражения они имели многочисленные очаги легочной консолидации, которые гистологически представляли собой диффузные поражения альвеол, сходные с тем, что наблюдали у людей и приматов, инфицированных вирусом H5N1. Вирусная инфекция H5N1 была подтверждена как вышеперечисленными изменениями, так и иммунохимически. Трех кошкам инокулировали вирус гриппа (H3N2), изолированный от больного жителя Нидерландов. Это наиболее распространенный подтип гриппа А у человека. У кошек вирусная инфекция или заболевание не проявились.

Эти результаты доказывают, что вирус H5N1 может продуктивно инфицировать домашних кошек, вызывать диффузные поражения альвеол и приводить к клиническим проявлениям болезни или даже смерти.

Ученые также исследовали, могут ли кошки передавать вирус H5N1 друг другу. С этой целью двух здоровых кошек поместили вместе с интратрахеально зараженными этим вирусом кошками. Кроме этого ученые выясняли, могут ли кошки быть инфицированы вирусом H5N1, питаясь мясом птиц, зараженных вирусом. Для этого исследователи инокулировали вирус интратрахеально 1-дневным цыплятам и после эвтаназии на первый день после заражения скормили цыплят каждой из трех кошек. В обоих случаях у кошек, находившихся в одном изоляторе с инфицированными животными, и у кошек, которые питались мясом инфицированных цыплят, вирусные выделения, клинические признаки и легочные

НОВОСТИ НАУКИ

изменения были схожи с результатами, полученными у кошек, которым интратрахеально инокулировали вирус.

Напротив, контрольные кошки, питавшиеся мясом здоровых цыплят, не проявляли признаков вирусной инфекции или заболевания. Эти результаты доказывают, что кошки могут заражаться как от мяса птиц, инфицированных вирусом H5N1, так и друг от друга.

Как полагают авторы проведенного исследования, результаты которого опубликованы в октябрьском номере журнала Science за 2004 (том 306(5694), с 241), в течение H5N1 вирусных вспышек домашние кошки подвержены заболеванию или смерти от вирусной инфекции H5N1, питаясь мясом инфицированной домашней птицы или диких птиц, а также контактируя с инфицированными кошками. В свете полученных данных необходимо пересмотреть роль кошек в распространении вируса H5N1 между фермами домашней птицы и передачи вируса от домашней птицы человеку И, наконец, кошки могут служить прекрасной мишенью для адаптации птичьего вируса у млекопитающих, тем самым, увеличивая риск масштабной передачи вируса гриппа человеку.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИХОДЯТ НА ПОМОЩЬ.

Разгадка терапевтического потенциала эмбриональных стволовых клеток остается привлекательной, но пока недостижимой целью для ученых. В эпоху новой эры "регенеративной медицины" план действий основывается на управлении дифференцировкой стволовых клеток по определенным направлениям (например, дифференцировки нервных, сердечных, эндокринных клеток), расширении и очистке интересующего типа клетки, и замещении поврежденных или вырождающихся органов *in vivo* дифференцированными клетками, производными стволовых клеток. Однако существует множество препятствий к использованию стволовых клеток в качестве терапевтического метода. Они включают разработку надежных протоколов дифференциации стволовых клеток для создания дифференцированного "потомства", методы очистки дифференцированных клеток, а также способы преодоления иммунологических последствий пересадки клеток. Учитывая сложность этих этапов, не удивительно, что на сегодняшний день есть мало четких примеров терапии, предусматривающей использование стволовых клеток *in vivo* для лечения определенных заболеваний. Результаты исследования D. Fraidenraich и его коллег, опубликованных в журнале "Science", том 306, стр. 247-252, 2004, в статье "Rescue of Cardiac Defects in Id Knockout Embryos by Injection of Embryonic Stem Cells" (D. Fraidenraich, E. Stillwell, E. Romero, D. Wilkes, K. Manova, C.T. Basson, R. Benenza) расширяет потенциальный терапевтический ресурс стволовых клеток. По данным этих исследователей, стволовые клетки могут устранять фатальные дефекты в сердце, приводящие к гибели эмбрионов мыши. Такой "спасительный эффект" не является предметом эмбриональной дифференцировки стволовых клеток сердца, которую обычно ассоциируют с сердечной регенерацией. Скорее, терапевтический эффект пересаженных стволовых клеток зависит от сокрытия определенных факторов, которые действуют или локально, в пределах эмбрионального сердца, или на расстоянии через систему материнского кровообращения, для того, чтобы вызвать рост эмбрионального миоцита *in utero*.

Как показали D. Fraidenraich и соавторы, двойная или тройная делеция генов, кодирующих транскрипционные факторы, ответственные за дифференциацию многих типов клеток, приводит к гибели на ранних этапах эмбрионного развития. У погибших мутантных эмбрионов отмечается утончение миокардиальной стенки. Этот сердечный дефект был обнаружен у некоторых эмбрионов мыши,

НОВОСТИ НАУКИ

мутантных по RXR- α , gp 130 или другим сигнальным белкам. Оказалось, что эмбрионы мыши, мутантные по Id белкам, теряют способность к пролиферации миокарда. Помимо этого была отмечена дисрегуляция группы сердечных генов, выявленных путем генного профилирования. Семейство *Id* генов не экспрессируется в миокарде, однако экспрессируется в эпикарде. Ученые отмечают, что среда, собранная путем выращивания первичных культур эпикардальных клеток, полученных из эмбрионов дикого типа, восстанавливает пролиферативное повреждение в культивируемых клетках сердца, взятых у мышей-мутантов. Среда, собранная путем культивирования эмбрионов, мутантов по белкам Id, была не активна. Результаты исследования миокарда предполагают существование не клеточного автономного пути, связывающего потерю миокардом внешних Id сигналов с развитием дефектов сердца. Авторы обнаружили, что введение эмбрионам на стадии бластоцисты 15 стволовых клеток дикого типа предотвращало целый ряд сердечных повреждений, а также смерть эмбрионов. Внутривентрикулярное введение стволовых клеток в организм мышей-самок перед зачатием также частично предотвращало сердечный фенотип и гибель эмбриона, а также сосудистое повреждение мозга, вызывающее кровоизлияние в мозг. Можно предположить, что секретируемые "спасительные факторы" действуют дистантно, по крайней мере на две эмбриональные ткани-мишени. Используя стволовые клетки с уменьшенной экспрессией *Id* гена, авторы доказывают, что этот эффект специфичен для Id зависимых сигнальных путей. Ученым удалось определить два фактора, которые демонстрируют частичное восстановление сердечного повреждения Wnt5a и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста). Wnt5a представляет собой локальный паракринный фактор, производимый в эпикарде сердца эмбриона, который напрямую способствует пролиферации соседних эмбриональных миокардальных клеток.

IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), выделяемый стволовыми клетками, имплантированными в материнскую брюшную полость, проходит через плацентарный барьер и вызывает тем самым пролиферацию миокарда. Исследование D.Fraidenraich и его коллег впервые наглядно продемонстрировало восстановление летального сердечного повреждения эмбриона *in vivo* путем вживления стволовых клеток, продуцирующих секреторные факторы.

Учитывая потенциальную способность стволовых клеток стимулировать формирование тератом дефектной эмбриональной ткани, следует с осторожностью подходить к тому, что вживление стволовых клеток беременным женщинам может стать новым терапевтическим методом лечения врожденной сердечной недостаточности.

Однако, учитывая, что набор материнских факторов может переноситься через плаценту к плоду, остается вероятность того, что повреждения сердца у эмбриона могут быть частично скорректированы путем доставки необходимых белков в кровотоки матери. Врожденные сердечные патологии могут быть точно диагностированы *in utero*.

Использование тест-систем, включающих стволовые клетки, поможет распознать и идентифицировать вероятные материнские факторы, которые смогли бы скорректировать ряд серьезных врожденных сердечных дефектов у человека.

Материалы подготовлены при участии Рыженковой О