



Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине - 2019

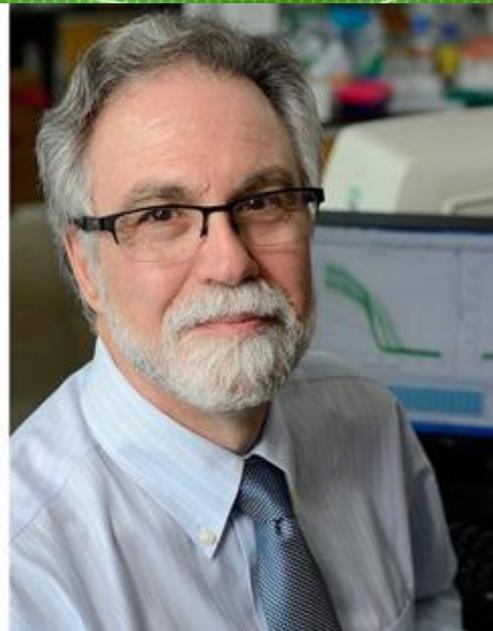




Уильям Кэлин
(William Kaelin)



Питер Рэтклифф
(Peter Ratcliffe)



Грегг Семенза
(Gregg Semenza)

В этом году Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоены американцы Уильям Кэлин и Грегг Семенза, а также британец Питер Рэтклифф.

Рэтклифф работает в Великобритании, в Институте Фрэнсиса Крика. Семенза и Келин живут в Нью-Йорке: первый работает в Университете Джонса Хопкинса, а второй – в Институте Говарда Хьюза.

Работа всех трех лауреатов сводится к открытию механизма, который лежит в основе борьбы с гипоксией. В результате серии работ, основная часть которых пришлось на начало 1990-х, нынешние лауреаты установили, что для борьбы с недостатком кислорода в клетках всех животных есть специальный механизм, который приводит к «включению» набора специализированных генов, способных улучшить снабжение клетки кислородом. К ним относится, например, известный по допинговым скандалам эритропоэтин – гормон, повышающий уровень гемоглобина в крови за счет стимуляции созревания новых эритроцитов. Спортсменам это помогает выдерживать аэробные нагрузки.

Центральный элемент всего этого механизма, как установили нынешние лауреаты, это «фактор, индуцируемый гипоксией» (hypoxia-inducible factor, HIF). Приоритет его открытия принадлежит, прежде всего, Греггу Семензе. Ученому, во-первых, удалось установить, что этот «фактор» состоит из двух разных белков (один из которых был уже ранее известен). Во время гипоксии, когда клетка «задыхается» от недостатка кислорода, они работают вместе, проникая в клеточное ядро, где находится ДНК. Там они находят на ДНК нужные участки, присоединяются к ним и включают работу противогипоксических генов – их достаточно много, среди них есть и ген эритропоэтина.

В начале 1990-х годов Греггу Семензе удалось найти ген, кодирующий белок HIF-1 α – основную часть двухсоставного «включателя» HIF. Благодаря обнаружению этого гена и картированию того места на ДНК, куда садится кодируемый им белок, ученому удалось нащупать главную нитку в клубке молекулярных путей, регулирующих ответ клетки на недостаток кислорода. Работа Рэтклиффа и Келина продолжила это открытие и позволила ответить на другой принципиальный вопрос – объяснить, как HIF может «чувствовать» уровень кислорода в клетке.

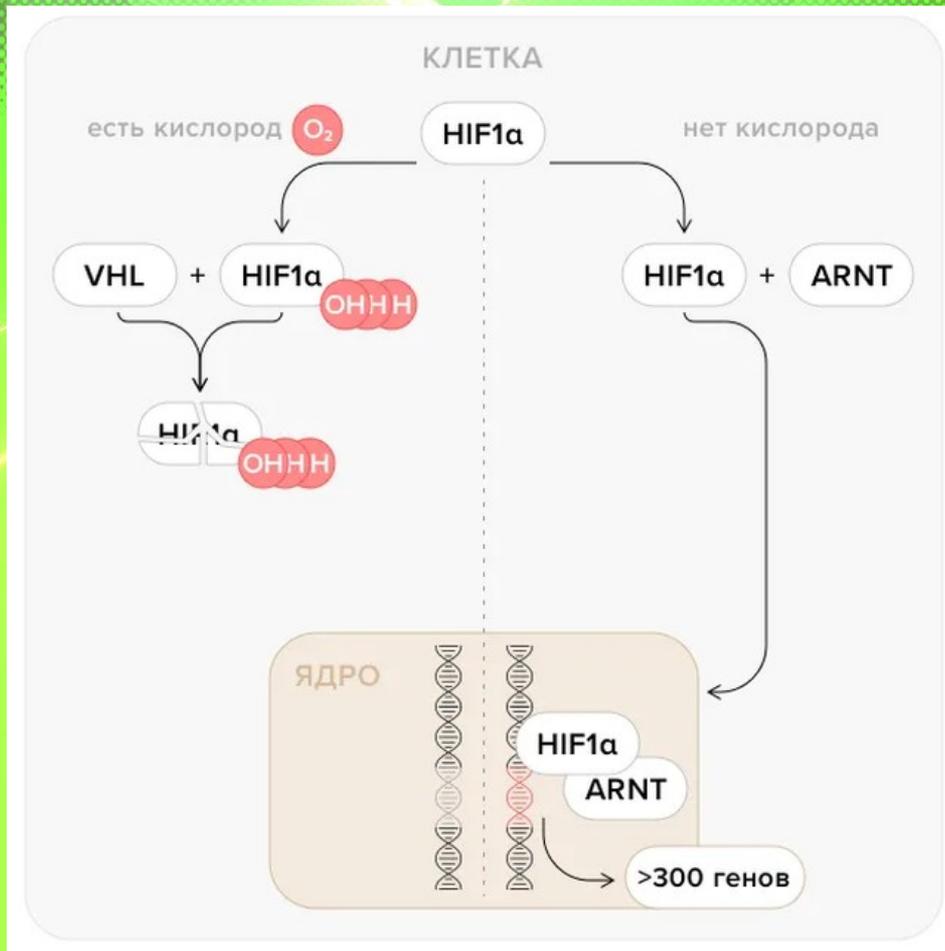


Схема регуляции генов, активируемых гипоксией. Основу системы составляет белок HIF-1α, который стабильно производится клеткой, но при нормальном уровне кислорода постоянно уничтожается. Если же кислорода не хватает, то он образует пару с другим белком, ARNT, проникает в ядро, находит на ДНК участки, которые специализируются на гипоксии генов, и включает их массовое производство.

Уже сейчас в базе данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США зарегистрировано несколько десятков исследований препаратов, механизм работы которых основан на выключении HIF с помощью специальных ингибиторов. Среди болезней, которые медики пытаются вылечить таким образом, есть глиобластома, рак груди, плоскоклеточная карцинома и многие другие онкологические заболевания. Разработка всех этих лекарств без открытия мишени, на которую они должны действовать, была бы невозможна.

Подготовлено справочно-библиографическим отделом библиотеки КГМУ