

ХРОНИКА

НАЧАТЬ ЖИЗНЬ СНАЧАЛА...

Работы Джона Гёрдона (John Gurdon), опубликованные в 1962 г., и Синье Яманаки (Shinya Yamanaka), опубликованные в 2007 г., оценены Нобелевской премией по физиологии и медицине за 2012 г.

Что открыли человечеству разделенные полувековой дистанцией успешные усилия этих людей? Философски говоря, они обнаружили, что в жизни возможно и никогда не поздно начать все сначала. Все привыкли, что почти все в нас определяется полученной от мамы с мамой генетической информацией, записанной в огромных молекулах ДНК общей длиной около 1.5 м и состоящих из 3 млрд нуклеотидов, играющих роль букв в этом тексте жизни. Как мы воспользуемся этим даром и кем мы в итоге станем, зависит от довольно сложной комбинации взаимодействий нашей генетической основы и приводящих обстоятельств. Точно так же каждая клетка нашего организма несет в себе по копии генетического материала от каждого из родителей. Однако этот текст по-разному прочитывается различными клетками нашего тела. Мышечные клетки прочитывают и интерпретируют его не так, как это делают клетки печени или почки, и совсем иначе, чем нейроны головного мозга. В каждой разновидности клеток в ходе нашего развития складывается своя программа прочтения и интерпретации полученного генетического наследства, определяемая как эпигенетическая регуляция активности генов. В результате для каждого типа клеток складывается своя судьба, принято говорить, что клетки дифференцируются. На начальных этапах развития, в ранних эмбрионах, все клетки почти одинаковы и любая из них может дифференцироваться в любом направлении, т. е. стать клеткой любого типа; принято говорить, что на этом этапе клетки плюрипотентны. Еще принято называть их эмбриональными стволовыми клетками. Особый эгоистический интерес к ним связан с тем, что они являются потенциальным источником, из которого можно получать запасные части для ремонта вышедших из строя органов и тканей данного человека. Органы и ткани состоят из зрелых дифференцированных клеток, неспособных, как думали до работ Гёрдона и Яманаки к превращению в другие клетки. Это означало, что для производства запасных частей, подходящих для данного человека, нужно получить плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки от другого, только начинающего жить в эмбриональном состоянии организма. При этом нужно озаботиться, чтобы этот начинающий организм — донор, был совместим с потенциальным потребителем иммунологически. Ясное дело, что при таком подходе возникало множество не только технических, но и этических проблем. Все мы были свидетелями ожесточенных

дискуссий на моральные, религиозные и другие сопутствующие этому темы, отражающих конфликт между потребностями людей и сложившимися нравственными нормами. Другой путь решения проблемы сводится к тому, что нужно было подумать о грядущих неприятностях в то время, когда вы сами были ранним эмбрионом, и оставить про запас часть своих эмбриональных стволовых клеток в замороженном состоянии в бачке с жидким азотом. Казалось бы, это много проще технически, но трудно было ожидать от кого-либо из ныне живущих такой предусмотрительности. Правда, сегодня, с учетом определенных достижений в области биологии стволовых клеток, бизнес по сохранению стволовых клеток, полученных из пуповинной крови рождающихся детей, становится все более популярным. Так или иначе, как часто это бывает с фундаментальной наукой, она внесла возмущение и смущение в устоявшееся морально нравственное самочувствие человечества. Работы Гёрдона и Яманаки помимо своего колоссального научного значения внесли определенную разрядку в напряженную ситуацию, связанную с необходимостью очередного пересмотра ряда моральных принципов. Они показали, что клеточная судьба не фатальна и что теоретически любая клетка может начать свою профессиональную жизнь сначала. Почти из любой клетки можно в принципе сделать плюрипотентную стволовую клетку и использовать ее в утилитарных целях. Первым удар нанес Джон Гёрдон, показавший, что в принципе возможно перепрограммировать клетку так, чтобы стереть ее программу дифференцировки и на ее основе получить все разнообразие тканей организма. Для этого оказалось достаточно вынуть ядро из клеток тканей головастика и пересадить его в оплодотворенную яйцеклетку лягушки, из которой предварительно убрано собственное ядро. Результатом такой манипуляции является развитие лягушачьего эмбриона, благополучно достигающего стадии головастика, имеющего все разнообразие необходимых тканей. Я хорошо помню свой студенческий восторг и трепет при первом знакомстве с этими блестящими работами, переведенными в 1970-е годы на русский язык. В дальнейшем развитие этого направления породило возможность клонирования различных животных, в том числе и человека. Однако в работах Гёрдона для перепрограммирования эпигенетической программы использовалась все же такая сложная биологическая машина, как оплодотворенная яйцеклетка, способ функционирования которой, мягко говоря, не вполне ясен. В конце концов, не менее эффективное перепрограммирование ядер сперматозоидов и яйцеклеток происходит и при оплодотворении естественным путем. Возник вопрос: возможно ли, использовав воздействие на клетку про-

стных молекулярных факторов, добиться смены ее программы и превращения ее в эмбриональную стволовую клетку? Это именно то, что сделал Синье Яманаки. Он обнаружил, что введение в обычную соматическую клетку 4 генов, кодирующих 4 белковых транскрипционных фактора (4 белка, регулирующих считывание информации определенного набора генов), может превратить клетку мыши и человека в эмбриональную стволовую клетку.

Это дает возможность получать клетки разных тканей из собственных клеток человека, не покушаясь на развивающиеся эмбрионы и не запасая загодя эмбриональные стволовые клетки. Последующее развитие этих работ обнаружило, что воздействие может быть еще упрощено. 3 из 4 генов, использованные Яманакой, могут быть заменены на кодируемую ими РНК, которая лишь короткое время сохраняется в клетке. Более того, становится возможным даже использовать вместо введения

этих генов воздействия, не имеющие отношения к манипуляциям с нуклеиновыми кислотами, несущими генетическую информацию. Таким образом, лауреаты Нобелевской премии за 2012 г. открыли человечеству возможность со всех точек зрения приемлемого способа получения запасных тканей и органов из обычных соматических клеток, которыми мы обладаем в избытке. Работы дали мощный толчок развитию разных направлений клеточной биологии. Так, оказалось, что использованные Яманакой гены, способные превращать нормальную клетку в стволовую, такие как SOX2 и OCT4, часто активируются в злокачественных опухолях. Возможно, этот факт позволит лучше понять природу злокачественного перерождения клеток и их устойчивости к терапии. В Лаборатории клеточной биологии Петербургского института ядерной физики РАН также ведутся работы на эту тему.

© *М. В. Филатов*

TO BEGIN LIFE ONCE MORE...

М. В. Филатов
