

НОВОСТИ

2000, т.2, №2 (5)
февраль

биологии и медицины

- **Бюллетень** Научно-информационного центра медицинского факультета Сумского госуниверситета и ЧП "Ангио"



Бактерии приобретают устойчивость к антибиотикам

● *Олег Смирнов, к.б.н., ст.н.с.*

XX век – это век антибиотиков. Но микроорганизмы научились противостоять им, и сейчас активизируются старые болезни – туберкулез, дифтерия, малярия. Как выразился Пабло Неруда, врачи истребили миллионы микробов, но оставшиеся единицы стали в миллион раз злее.

Рост числа инфекционных заболеваний отмечается во многих странах. После открытия антибиотиков 60–70-е годы характеризовались потерей бдительности, и задача ликвидации инфекционных заболеваний постепенно исчезла из лексикона. Но радость была преждевременной. Оказывается, 75% всех антибиотиков используются для лечения респираторных заболеваний, причем 50% их назначается зря! В результате появляются резистентные к ним бактерии. Врачи бьют тревогу! Ванкомицин и препараты против туберкулеза уже малоэффективны. Вообще в США вопросу устойчивости бактерий к антибиотикам уделяется особое внимание. В 1995 г. был создан даже специальный комитет по контролю и анализу такой ус-



Биология:

Кто такой Ценорабдитис элеганс? 6



Медицина:

Бактерии приобретают устойчивость к антибиотикам 1
Новое в лечении инсульта 10



Экология: 11



Технология: 12



История науки:

Нобелевские лауреаты 14



Новости:

4–5, 8–9, 10,
13, 14–15



Кто такой *Cenorhabditis elegans*?

● Олег Смирнов, к.б.н., ст.н.сотр.

Более двухсот лабораторий изучают червячка *Caenorhabditis elegans* – нематоду (из класса *Круглые черви*) размером чуть больше 1 мм, живущую в почве и питающуюся бактериями. Червь имеет очень простое анатомическое строение, которое удалось полностью определить с помощью электронной микроскопии поперечных срезов. Он содержит всего 950 соматических и около двух тысяч половых клеток, причем в головном мозге имеются 32 нейрона (для сравнения: у мухи-дрозофилы 100 тысяч нейронов), между которыми – 5 тысяч связей. Взрослая особь существует в виде двух форм: гермафродит (способный к самооплодотворению) и самец (перекрестно оплодотворяет гермафродитную особь).

C. elegans – новый лабораторный организм, впервые использованный в 1960 г. С.Бреннером в Кембридже. Как надеются ученые, он поможет раскрыть и тайны человека. Для этого червя, в отличие от насекомых и позвоночных, характерны чрезвычайная точность и предопределенность всех процессов развития, что позволяет с полной достоверностью предсказать судьбу каждой отдельной клетки. Поведение эмбриональных клеток крайне консервативно, и можно проследить судьбу каждой. Совершенно иной тип развития – у мыши и многих других животных. На ранних стадиях эмбриогенеза всякая клетка может принять участие в образовании любой из структур взрослой особи. В процессе развития организма клетки довольно беспорядочно перемещаются, могут перемешиваться, и соседние клетки у одной особи могут оказаться "ближними", а у другой – "дальними родственниками". Судьба клетки зависит не от ее родословной, а от того расположения в пространстве, которое эта клетка заняла в раннем зародыше. Большинство же организмов представляют собой нечто среднее по отношению к этим двум крайностям.

Как формируются органы и ткани? Когда и какой ген включается в работу, а когда выключается? От чего это зависит? Тайны эмбриогенеза до сих пор не раскрыты, хотя кое-что ученым удастся узнать.

Под оболочкой яйца образуется личинка из 550 клеток, затем она вылупляется, проходит четыре линьки и превращается во взрослую особь, производящую собственные яйца (полный цикл занимает всего лишь три дня). Червь прозрачен, внутри все хорошо видно и поэтому его не надо препарировать, а деление, миграцию и дифференцировку клеток можно наблюдать прижизненно, делая серию фотографий с интервалом в несколько минут. Большинство структур тела, как и у других животных, возникает у этого червя в виде клонов, состоящих изначально более чем из одной клетки. Однако клетки кишечника и половые клетки происходят каждый из одной родоначальной клетки. Если тормозить деление клеток ингибитором – колхицином, гены, отвечающие за синтез белков в определенных специализированных клетках, все равно включаются в работу в свое время. В результате в пределах одной клетки могут экспрессироваться специализированные гены, характерные в норме для различных типов дифференцированных клеток (кишечника, мускулатуры и т.п.). Кроме того, узким лучом лазера (диаметром 0,5 мкм) можно избирательно разрушать ядра

(диаметром 2 мкм) отдельных клеток и изучать дальнейшую судьбу клеток-соседей. Так было выяснено, что развитие клетки контролируется факторами, унаследованными от материнской клетки, но часто – внешними сигналами, исходящими от соседних клеток.

У этого червячка 6 пар хромосом и 17 тысяч генов, очень похожих на гены человека (а у него их около 100 тысяч), и это привлекает генетиков. С помощью мутаций идентифицированы гены, влияющие на форму тела, поведение, гены, кодирующие известные белки (ацетилхолинэстеразу, миозин) и участвующие в процессах развития. А совсем недавно английские и американские ученые полностью определили геном червя – его размер составил 97 млн. пар нуклеотидов (ж-л *Science*, 11.12.98).

Одними из первых были открыты гены, включающиеся в работу на определенной стадии развития червя. Они были названы *хроногенами*. Мутации в них ускоряют или замедляют развитие. Например, хроноген *lin-14* обеспечивает образование в нужное время кутикулы, характерной для взрослого организма, а его мутация вызывает две дополнительные линьки, причем взрослого червя окружает кутикула, характерная для личинки.

Ученые обнаружили, что у *C. elegans* в результате действия определенных генов (*daf2* и *age1*) продолжительность жизни увеличивается с 3 до 12 недель, т.е. в 4 раза. Некоторые такие гены регулируют спячку червя, но д-ром Челои был открыт и новый ген – ген каталазы, который продлевает жизнь и может иметь отношение даже к человеку. Каталаза помогает организму бороться со свободными радикалами, а есть гипотеза, что старение человека – результат повреждения ДНК свободными радикалами. Впрочем, у человека каталазный ген структуры, подобной гену *C. elegans*, пока не обнаружен.

В 1995 г. в Техасском университете была изучена роль нейрона в акте проглатывания, где он выступает в качестве водителя ритма. Мутации генов *eat2* и *eat18*, блокирующие передачу нервного импульса, указывают на роль в этом процессе никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR).

Поскольку многие гены червя похожи на гены человека, оказалось возможным изучать на нем глюкозный обмен, механизм действия инсулина. В начале 1998 г. ученые выяснили, что один из генов – *daf2* – отвечает за владение червяка в спячку. Он определяет выработку

специального рецепторного белка и является двойником гена человека, который детерминирует синтез рецептора инсулина. Готовясь к спячке, червь перестает "сжигать" глюкозу и начинает запасать жир. Живет он всего 10 дней, и вот к восьмому дню ген перестает работать. Еще один ген – *daf16* – регулирует работу других генов. Все это позволит глубже изучить сахарный диабет, рак и др. болезни, разработать средства их лечения.

C. elegans – первое животное, для которого установлены анатомическое строение на клеточном уровне (расположение каждой клетки), происхождение каждой клетки (и ее судьба), схема межнейронных связей и структура генома.

Ученые Индианского университета (США) обнаружили у червя генный продукт, необходимый для пролиферации стволовых клеток половой системы и их дифференциации в гаметы (в случае мутации гена *mes3* клетки-предшественники подвергаются некрозоподобной (не программируемой) гибели, а неко-

торые оставшиеся клетки не превращаются в гаметы). В 1999 г. были идентифицированы и активно изучаются гены, определяющие формирование пола. Эти гены имеют несколько уровней регуляции. Ученые сделали вывод, что, по-видимому, среди царства животных гены, определяющие пол, эволюционировали очень быстро.

Интересны исследования нервной системы червя. Половина всех нейронов посылают свои аксоны в нервное кольцо в области головы – большой нейропил (комплекс нервных волокон и нейронов). Новые генетические исследования животных с помощью экспрессии зеленого флуоресцирующего белка в некоторых чувствительных нейронах (белок присоединяется к другим специфическим белкам, а это приводит к тому, что определенные части тела животного при специальном облучении светятся зеленым светом) позволили ученым Калифорнийского университета в 1999 г. идентифицировать 8 генов, определяющих рост и морфологию аксонов нервного кольца, их соподчинение и протяженность. Д-р Черняк (университет штата Мериленд, США) на *C. elegans* подтвердил справедливость гипотезы «лучшего из всех возможных мозгов», утверждающей, что анатомическое расположение мозга, ганглиев и даже отдельных нейронов (в соответствии с их иерархическим уровнем) призвано минимизировать длину межнейронных связей (предсказание расположения нейронов у этого червя было предсказано с точностью 10^{-6}). А значит, верна идея, что «экономия проводов» – организационный принцип формирования структуры мозга от беспозвоночных до приматов.

Изучается также поведение червя, например, защитный механизм спасения бегством в условиях пагубно действующего стимула – губительной температуры, термической боли. В случае этого рефлекса действует иной молекулярный механизм, чем при термотаксисе (при восприятии физиологической температуры): работают разные нейроны, на них влияют мутации разных генов. Рефлекс убегания резко уменьшается у мутантов с нарушенной передачей нервных сигналов, определяемой глутаматом и нейропептидами, и с нарушенной структурой и функцией сенсорных нейронов.

Белок Ced3 определяет у червя запрограммированную клеточную смерть (апоптоз). В середине 90-х гг. у млекопитающих было обнаружено целое семейство белков гомологичной структуры – цистеиновая протеиназа и др. Однако у млекопитающих этот процесс происходит намного сложнее и включает активацию целого каскада протеиназ.

Наконец, на *C. elegans* изучается действие различных веществ, среди которых антидепрессант флуоксетин (*прозак*), блокирующий повторное пресинаптическое проникновение нейротрансмиттера серотонина. Подробно действие лекарства на человеке *in vivo* изучить трудно, а вот на червяке в 1999 г. было показано, что прозак оказывает влияние и на нервно-мышечную передачу.

- Добавки цинка в пищу рассматриваются в США как хорошее средство против воспалительных заболеваний и кишечных расстройств, особенно у детей. Как пишет американский педиатрический журнал, добавки цинка в хлеб, особенно необходимые для развивающихся стран, на 25% снижают желудочно-кишечные расстройства, а на 40% – вероятность пневмонии.



развивающихся стран, на 25% снижают желудочно-кишечные расстройства, а на 40% – вероятность пневмонии.