

ПРИРОДА

№ 1, 2005 г.

Нобелевские премии - 2004

© “Природа”

**Использование и распространение этого материала
в коммерческих целях
возможно лишь с разрешения редакции**



Сетевая образовательная библиотека “VIVOS VOCO!”
(грант РФФИ 03-07-90415)

vivovoco.nns.ru
vivovoco.rsl.ru
www.ibmh.msk.su/vivovoco

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ 2004 ГОДА

По физике — Д.Гросс, Д.Политцер, Ф.Вильчек

Нобелевская премия по физике за 2004 г. была присуждена совместно американским физикам-теоретикам Д.Гроссу, Д.Политцеру и Ф.Вильчеку за открытие асимптотической свободы в теории сильных взаимодействий. Соответствующая работа, проводившаяся в рамках анализа возможностей описания свойств и взаимодействий элементарных частиц, была выполнена в 1973 г.

Дэвид Гросс (David J. Gross) родился в 1941 г. Докторскую степень по физике получил в 1966 г. в Калифорнийском университете (Беркли), сейчас является профессором Института теоретической физики этого университета в Санта-Барбаре.

Дэвид Политцер (H. David Politzer), 1949 г. рождения, получил докторскую степень по физике в 1974 г. в Гарвардском университете. В настоящее время — профессор Отделения физики Калифорнийского технологического института (Пасадена).

Фрэнк Вильчек (Frank Wilczek), родившийся в 1951 г., стал доктором по физике в 1974 г. в Принстонском университете, ныне профессор Отделения физики Массачусетского технологического института (Кембридж).

Элементарные частицы способны к взаимодействиям трех типов (дополнительно к гравитационному): слабому (связанному с распадами элементарных частиц типа бета-распада нейтрона), электромагнитному (связанному с наличием элект-

рического заряда у частиц) и сильному (связанному с существованием протонов и нейтронов, а также всех мезонов, и их взаимодействием друг с другом). К началу 70-х годов стало ясным, что среди элементарных частиц основными (фундаментальными) частицами являются лептоны (электроны, мюоны и их нейтрино) и кварки (из которых построены протоны, нейтроны и все мезоны). Важное значение имеют также векторные частицы (со спином 1, например, фотон), которые осуществляют (переносят) взаимодействие между элементарными частицами.

Исторически первым было теоретически описано электромагнитное взаимодействие (П.Дирак, 1927—1928 гг.). Современную форму эта теория приняла в конце 40-х — начале 50-х годов прошлого века (С.Томонага, Р.Фейнман, Ю.Швингер, Ф.Дайсон) под именем квантовой электродинамики. Переносчиком взаимодействия здесь служит векторная безмассовая частица — фотон. Слабое взаимодействие удалось описать существенно позже, в конце 60-х годов (С.Вайнберг, А.Салам, С.Глэшоу). И в этом случае ключевым стало представление о переносе взаимодействия векторными частицами — промежуточными бозонами. В данной ситуации таких частиц понадобилось три: два заряженных промежуточных бозона и один нейтральный. Все они, как оказалось, имеют большую массу (порядка 100 масс протона). В рамки теории естественным образом вписалось

и электромагнитное взаимодействие (с нулевой массой фотона), поэтому ее часто называют теорией электрослабого взаимодействия.

Сильное же взаимодействие длительное время не поддавалось удовлетворительному количественному описанию. Первые надежды затеплились с введением представления (гипотезы) о кварках (1964), что позволило по-новому взглянуть на всю проблему сильного взаимодействия. Тем не менее прошло еще около десяти лет, прежде чем задача построения соответствующей теории была решена. И связано это с исследованиями, которые выполнили в 1973 г. лауреаты Нобелевской премии 2004 г. — не случайно в формулировке награждения фигурирует слово «открытие». Анализируя свойства сильного взаимодействия при больших импульсах в рамках квантовой теории поля на основе векторных полей нового типа, авторы обнаружили, что последовательное использование аппарата теории приводит к так называемой асимптотической свободе. Чтобы объяснить, что это за свойство и почему оно оказалось принципиальным, необходим небольшой экскурс в квантовую теорию поля.

Согласно современным представлениям, явления окружающего нас микромира описываются так называемой квантовой теорией поля. В квантовой теории поля каждому элементарному объекту (электрону, кварку, фотону или любой другой фундаментальной частице) сопос-

тавляется квантованное поле, зависящее от координат и времени; динамика квантованных полей задается лагранжианом — функцией, включающей поля всех взаимодействующих частиц. Лагранжиан описывает элементарные взаимодействия полей, интенсивность которых регулируется затравочными константами связи. Кроме того, в лагранжиан входят параметры, определяющие затравочные массы покоя элементарных объектов (иногда равные нулю, как в случае фотона). Чтобы вычислить любые величины, необходимо пользоваться теорией возмущений (параметрами малости выступают константы связи); в ее рамках были сформулированы правила, называемые правилами Фейнмана. Обычно вычисляются так называемые функции Грина, из которых можно построить любую физическую величину. Функции Грина (аналоги обычных корреляционных функций) зависят от 4-координат полей (корреляционная функция которых вычисляется) или, после преобразования Фурье, от соответствующих сопряженных 4-импульсов. Мы будем символически обозначать такие величины $\Gamma_0(g_0, p)$, где g_0 символизирует набор всех затравочных параметров, а p — набор всех 4-импульсов.

Прямая попытка вычисления функций $\Gamma_0(g_0, p)$ показывает, что они не существуют: выражения для функций Грина можно представить в виде интегралов по импульсам от некоторых функций, и эти интегралы расходятся при больших импульсах. Говорят, что затравочные функции Грина содержат расходимости. Для придания смысла функциям Грина нужно прежде всего ввести регуляризацию, например, считать, что интегрирование выполняется не по всем импульсам, а только по импульсам, меньшим некоторого большого импульса обрезания Λ . Функции Грина становятся конечными, но зависящими от импульса обрезания: $\Gamma_0(g_0, p) \rightarrow \Gamma_0(g_0, p, \Lambda)$. Вниматель-



Д. Гросс



Д. Политцер



Ф. Вильчек

ное изучение расходящихся частей функций $\Gamma_0(g_0, p, \Lambda)$ показало, что расходимости имеют довольно регулярную структуру и могут быть сгруппированы компактным образом. А именно, при $\Lambda \rightarrow \infty$ функции $\Gamma_0(g_0, p, \Lambda)$ могут быть представлены как $Z(g_0, \Lambda) \Gamma(g(g_0, \Lambda), p)$ с некоторыми функциями $Z(g_0, \Lambda)$ и $\Gamma(g(g_0, \Lambda), p)$. Функции $\Gamma(g, p)$ не зависят от Λ и поэтому конечны в пределе $\Lambda \rightarrow \infty$ при фиксированных g . Функция $g(g_0, \Lambda)$ играет роль физической (перенормированной) константы, которая изменилась за счет взаимодействия «голой» частицы с вакуумом (поляризации вакуума). Функция $\Gamma(g, p)$ есть физическая (или, как говорят, перенормированная) функция Грина.

В классе теорий поля, к которым относятся теории, описывающие взаимодействие спинорных частиц (типа лептонов и кварков) с векторными частицами (типа фотона), функции Грина обладают важным свойством, называемым инвариантностью относительно преобразований группы перенормировок (или, короче, ренормгрупповой инвариантностью). Это свойство состоит в том, что изменение масштаба импульсов в функции Грина может быть скомпенсировано подходящим изменением констант связи и умножением функции Грина на некоторый множитель:

$$\Gamma(g, tp) = Z(g, t) \Gamma(g_{\text{eff}}(g, t), p).$$

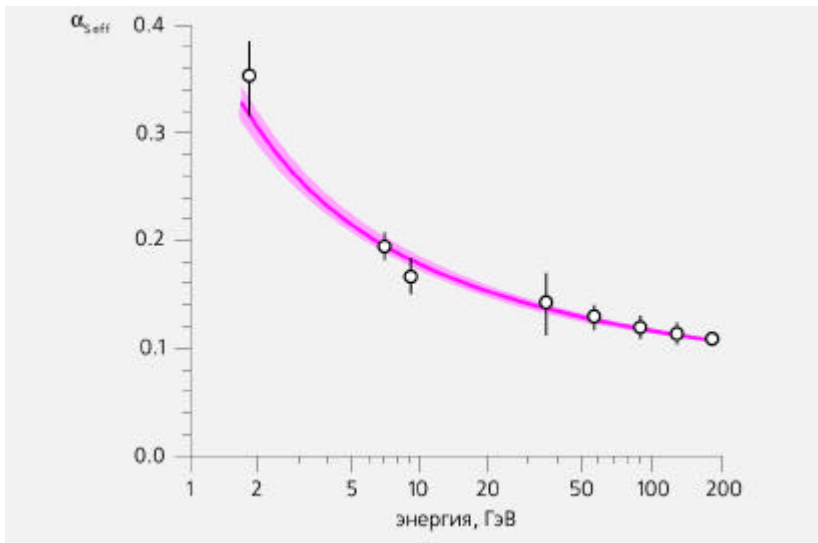
Здесь t — параметр, задающий масштаб растяжения импульсов,

а функции $g_{\text{eff}}(g, t)$ называются эффективными константами связи. Наличие ренормгрупповой инвариантности позволяет в некоторых случаях выйти за рамки теории возмущений. Например, вычисление функций Грина при больших значениях импульсов ($t \rightarrow \infty$) можно свести к вычислению функций Грина при малых импульсах, но с эффективной константой связи, учитывающей эффекты, которые не охватывает теория возмущений. Технические причины возникновения ренормгрупповой инвариантности аналогичны причинам, по которым расходимости (зависимость $\Gamma_0(g_0, p, \Lambda)$ от Λ при больших Λ) группируются в функции $Z(g_0, \Lambda)$ и $\Gamma(g_0, \Lambda)$.

Первой моделью квантовой теории поля, которая была подробно изучена и использовалась для проведения конкретных расчетов физических эффектов, была квантовая электродинамика. Она описывает взаимодействия фотонов с электронами и позитронами. Вычисление эффективной константы связи, управляющей (согласно ренормгруппе) поведением функций Грина при больших импульсах ($p^2 > m^2 c^2$), дает следующий результат:

$$\alpha_{\text{eff}}(p^2) = \frac{\alpha}{1 - \frac{\alpha}{3\pi} \ln\left(\frac{-p^2}{m^2 c^2}\right)}, \quad (1)$$

где $\alpha = e^2/4\pi\hbar c$, e и m — заряд и масса электрона, c — скорость света, \hbar — постоянная Планка. Полученный результат породил в свое время некоторую тревогу.



Зависимость эффективной константы связи сильного взаимодействия от энергии: кривая — результаты теоретического расчета в рамках квантовой хромодинамики, точки — экспериментальные данные.

Эффективная константа связи растет с ростом импульса (энергии). Более того, при очень большом пространственноподобном ($p^2 < 0$) импульсе $p^2 = -m^2 c^2 \exp(3\pi/\alpha)$ выражение для эффективной константы связи имеет полюс (эффективная константа связи обращается в бесконечность), что с точки зрения квантовой теории поля означает появление частицы с мнимой массой (тахiona) и отрицательных вероятностей. Такое внутреннее противоречие может быть устранено только при нулевом значении физической константы связи. Эти результаты были получены в середине пятидесятых годов Е.Фрадкиным, Л.Ландау, И.Померанчуком и получили название проблемы нульзаряда или московского нуля. В 50—60-е годы трудности нульзаряда рассматривались многими теоретиками как указание на несостоятельность концепции локальной квантовой теории поля для описания взаимодействий элементарных частиц.

Квантовая электродинамика в те годы была единственной теорией, которая обладала свойством калибровочной инвари-

антности. Данное качество подразумевает, что при определенных преобразованиях полей лагранжиан не меняется; подобная группа преобразований отвечает так называемой абелевой группе $U(1)$. Впоследствии стали рассматривать квантовые теории поля, соответствующие более сложным калибровочным преобразованиям. Как будет видно из дальнейшего, указанное поведение $\alpha_{eff}(p^2)$ специфично только для калибровочных теорий поля с однопараметрическими группами симметрии типа $U(1)$, каковой является квантовая электродинамика. Для теорий поля с более сложными (неабелевыми) калибровочными группами ситуация окажется иной.

С точки зрения физики, электромагнитное взаимодействие электронов — лишь одно из взаимодействий, в которых участвуют электроны, и рассматривать следствия из электродинамических расчетов изолированно (во всем диапазоне кинетических переменных) неправомерно. Но вполне допустимо в ограниченной области энергий, сейчас доступной для экс-

перимента. Измерения на линейном коллайдере ЦЕРН (LEP) действительно показали рост $\alpha_{eff}(p^2)$ от величины $1/137$ до $1/128$ при увеличении энергии от 100 МэВ до 100 ГэВ.

Мы уже упоминали о том, что в конце 60-х годов была построена успешная модель слабого взаимодействия (фактически электрослабого). Важно подчеркнуть, что эта теория была первым примером практического обращения к квантовой теории поля с использованием векторных полей более общего типа, чем фотонное — полей Янга—Миллса, характеризующихся, в частности, наличием самодействия в лагранжиане. Структура такого лагранжиана определяется требованием его калибровочной инвариантности относительно преобразований, отвечающих неабелевой группе симметрии — в данном случае $SU(2) \otimes U(1)$.

В отличие от электромагнитных и слабых взаимодействий ситуация с квантовополевым описанием сильных взаимодействий очень долго оставалась крайне неудовлетворительной. Некоторое время в теории сильных взаимодействий в качестве элементарных объектов выдвигались барионы (нуклоны, гипероны и т.п.) и мезоны (например, π -, ρ -мезоны), рассматривавшиеся в качестве переносчиков сильного взаимодействия. Константа связи сильного взаимодействия при этом должна была быть очень большой: $\alpha_s = g^2/4\pi\hbar c \sim 10-15$ (g — константа сильного взаимодействия), что не позволяло проводить расчеты по теории возмущений. Количественное согласие расчетов и экспериментов практически отсутствовало. Гипотеза кварков 1964 г. позволила по-новому задуматься о природе сильного взаимодействия, связывая его со свойствами кварков. Кое-что подсказывал эксперимент. Например, эксперименты по поиску кварков в свободном состоянии дали отрицательный результат. Это могло

указывать на то, что на больших расстояниях (превышающих размер адрона $\sim 10^{-13}$ см) взаимодействие между кварками становится очень сильным, не позволяя кваркам расходиться на большие расстояния и находиться в свободном состоянии (данное явление называется конфайнментом). Другие исследования, в частности по глубоководному рассеянию электронов на протонах, указывали на то, что кварки внутри протона ведут себя как слабо взаимодействующие точечные объекты. Итак, модель квантовой теории поля с элементарными кварками и неизвестным пока механизмом сильного взаимодействия должна была обладать следующими чертами: в области малых энергий (на больших расстояниях) взаимодействие кварков должно быть сильным; при больших энергиях (на малых расстояниях) взаимодействие кварков должно быть слабым. Такой характер взаимодействия при больших энергиях получил название асимптотической свободы, в противоположность конфайнменту, что по-английски означает ограничение, тюремное заключение.

Различные идеи о природе взаимодействия кварков в конце концов вылились в представления о наличии у них «цвета» или «цветового» заряда и соответствующей симметрии лагранжиана, связанной с преобразованиями цвета. Эта симметрия порождает специфические переносчики взаимодействия — безмассовые векторные частицы, несущие цвет и названные глюонами. Их число равно восьми в соответствии с типом симметрии $SU(3)_{col}$. Эта группа симметрии неабелева, и лагранжиан включает все особенности самодействия янг-миллсовских полей.

Выбор лагранжиана свел задачу к чисто технической: расчету поведения эффективной константы при больших импульсах. Необходимые вычисления были выполнены независи-

мо Д.Гроссом и Ф.Вильчеком, а также Д.Политцером и опубликованы в одном выпуске журнала «Physical Review Letters». Если записать выражение для эффективной константы связи векторных бозонов (глюонов) со спинорами (кварками) в виде

$$\alpha_{s,eff} = \frac{\alpha_s}{1 + b \frac{\alpha_s}{4\pi} \ln\left(\frac{-p^2}{\mu^2}\right)} \quad (2)$$

тогда

$$b = \frac{11}{3}N - \frac{2}{3}n,$$

где μ — точка нормировки, а само выражение приведено для случая калибровочной группы $SU(N)$, причем спиноры (кварки) образуют n фундаментальных представлений группы. Слагаемое $11N/3$ в выражении для b отсутствует в электродинамике, см. формулу (1). Оно появилось из-за наличия самодействия неабелевых векторных бозонов (глюонов). Это физическое обстоятельство радикально меняет картину. Если элементарных спиноров не слишком много, знак b положителен, и тогда реализуется асимптотическая свобода: эффективный заряд убывает (стремится к нулю) с ростом энергии. При этом в эффективной константе связи не возникает нефизических полюсов.

В конкретном случае калибровочной группы $SU(3)$ $N = 3$, а при трех типах кварковых семейств (по два кварка в каждом семействе) $n = 6$. Это означает, что $b = 7$ и условие асимптотической свободы в теории сильного взаимодействия заведомо выполняется. Как следствие, при больших импульсах (энергиях) кварков становится возможным при расчете физических величин применять теорию возмущений (константы $\alpha_{s,eff}$ достаточно малы). Новая теория получила название квантовой хромодинамики. Эксперимент блестяще подтвердил предсказанную зависимость $\alpha_{s,eff}$ от p^2/μ^2 (или энергии, см. рисунок).

Заметим, что выражение для $\alpha_{s,eff}$ в неабелевой калибровочной теории с безмассовыми векторными бозонами справедливо и в области низких энергий. В этой области оно предсказывает сильный рост эффективного заряда, т.е. усиление взаимодействия между кварками на больших расстояниях. Физически данный результат можно объяснить следующим образом. Из-за наличия самодействия у неабелевых векторных полей, их взаимного притяжения, неабелево поле между двумя частицами будет стремиться принять форму струны между ними. На больших расстояниях, когда струна сильно растянута, взаимодействие усиливается. На малых расстояниях струна растягивается слабо, и взаимодействие ослабляется.

В настоящее время электромагнитные, слабые и сильные взаимодействия описываются в рамках так называемой стандартной модели, основанной на янг-миллсовской калибровочной теории с калибровочной группой $SU(3) \otimes SU(2) \otimes U(1)$, включающей, кроме калибровочных полей, также поля лептонов, кварков и хиггсовских скаляров. Четыре калибровочных бозона группы $SU(2) \otimes U(1)$, три из которых приобретают массу с помощью механизма Хиггса, отвечают за электрослабое взаимодействие. Стандартная модель является самосогласованной перенормируемой теорией поля и хорошо согласуется со всеми имеющимися экспериментальными данными до энергий порядка 100 ГэВ. Подчеркнем еще раз, что появление самосогласованной модели сильных взаимодействий стало возможным только после обнаружения асимптотической свободы в калибровочных теориях. ■

© Комар А.А., Тютин И.В.,
доктора физико-математических наук
Физический институт
им.П.Н.Лебедева РАН
Москва

По химии — А.Цихановер, А.Хершко, И.Роуз

Нобелевская премия по химии за 2004 г. присуждена двум израильским биохимикам — А.Цихановеру и А.Хершко — и одному американскому — И.Роузу — «за открытие опосредующей роли убиквитина в деградации белков».

Аарон Цихановер (Aaron Ciechanover) родился в 1947 г. в Хайфе. В 34 года получил докторскую степень по медицине в Израильском технологическом институте (Хайфа). Сейчас Цихановер — профессор отдела биохимии и директор Института медицинских исследований при Израильском технологическом институте.

Аврам Хершко (Avram Hershko) родился в 1937 г. в Карцаге, Венгрия. В 32 года стал доктором медицины в медицинской школе «Хадасса» Иерусалимского университета. В настоящее время Хершко — почетный профессор того же института, где директорствует Цихановер.

Ирвин Роуз (Irwin Rose) родился в Нью-Йорке в 1926 г., докторскую степень защитил в 1952 г. в Университете Чикаго. Специалист в области физиологии и биофизики, работает в Медицинском колледже Университета Калифорнии в Ирвине.

Еще не так давно жизнь трактовалась как способ существования белковых тел. И в самом деле такими телами, вернее, молекулами, насыщена любая клетка живого организма. Это и ферменты, ускоряющие химические реакции; и гормоны, исполняющие роль сигнальных молекул; и сложные соединения, обеспечивающие иммунную защиту организма; и регуляторы многих внутриклеточных процессов. Наконец, сама форма клетки и ее структура поддерживаются именно белками. Почему-то повелось, что исследователей интересовало в первую

очередь, как осуществляется и контролируется синтез белков в клетке, а их распаду не уделялось должного внимания. В противоположность этому, нобелевские лауреаты 2004 г. изучали как раз распад (расщепление, деградацию), причем не всякий — гидролиз протеазами с образованием в конечном счете аминокислот был известен. Будущих лауреатов привлекла утилизация белков, которая требует энергии. Первым начал исследования в этом направлении Хершко. В 1971 г. он стажировался в лаборатории Г.Томкинса, где изучал деградацию фермента тирозинаминотрансферазы в культивируемых клетках гепатомы. По результатам исследований предположили, что источником энергии на ранней стадии деградации фермента служит нуклеотид аденозинтрифосфат (АТФ).

В 1978 г. израильские биохимики работали с лизатом ретикулоцитов (содержимым этих клеток, полученным после их разрушения ферментами), в котором изучали зависимый от энергии протеолиз. Чтобы избавиться от гемоглобина, который загрязнял лизат и мешал анализу, они пропустили образец че-

рез колонку с целлюлозой и совершенно неожиданно для себя обнаружили, что в результате хроматографии образуются две фракции. По отдельности они не проявляли протеолитической активности, но как только их объединяли, протеолиз, зависимый от АТФ, восстанавливался. В следующем году биохимики определили, что активным компонентом первой фракции был термостабильный полипептид с молекулярной массой около 9000 Да.

Не меньшие сюрпризы преподнесла и вторая фракция образца, которая исследовалась уже сообща — Хершко, Цихановером и Роузом. Израильским биохимикам предоставлялся, как у нас принято называть, творческий отпуск, и они отправились в Филадельфию, чтобы продолжить работу над энергозависимым протеолизом вместе с американским коллегой в его лаборатории при Онкологическом центре.

Так вот, вторая фракция в условиях эксперимента в свою очередь делилась на две части: одна содержала очень крупный белковый комплекс, стабилизированный АТФ, другая — ферменты E1, E2, E3. Для расщепле-

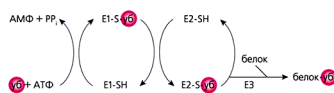
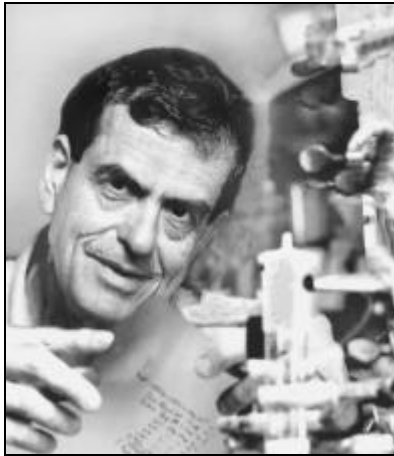
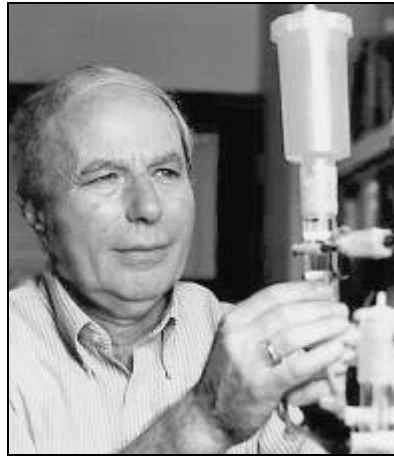


Схема последовательных ферментативных реакций, в ходе которых ярлык-убиквитин «пришивается» к белку-мишени. Только в начальной стадии — для активации убиквитина — необходима энергия АТФ.

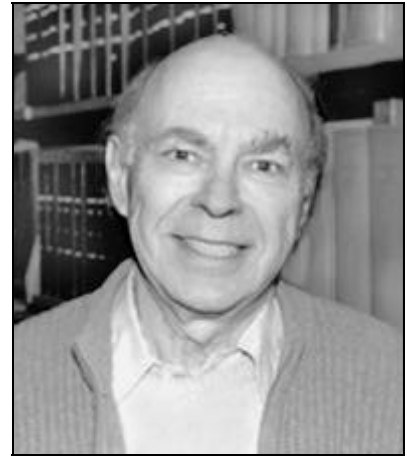
Активированный убиквитин связывается через сульфгидрильную группу (SH) с ферментом E1, затем таким же образом — с ферментом E2. Фермент E3 катализирует перенос «ярлыка» с E2 на белковую молекулу. Последняя стадия повторяется несколько раз, и в результате белок оказывается связанным с цепочкой из нескольких молекул убиквитина.



А.Цихановер



А.Хершко

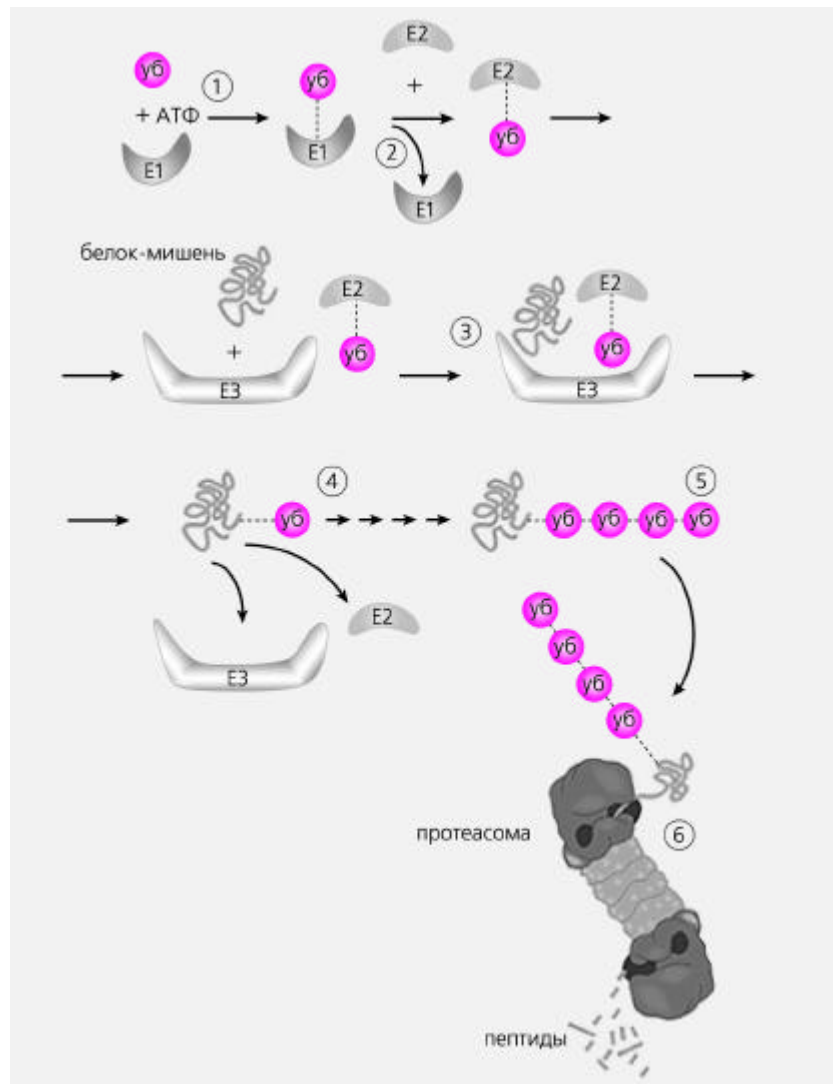


И.Роуз

ния белка-субстрата требовались все три фракции.

Совместный путь к Нобелевской премии длился (если судить по публикациям) всего три года — с 1979-го по 1981-й. За это время удалось установить, что термостабильный полипептид из первой фракции может ковалентно соединяться со многими белками, которые содержатся в лизате ретикулоцитов; что с одним и тем же белком связывается не одна молекула полипептида, а несколько (и это было совершенной неожиданностью для ученых), причем взаимодействие происходит через ε-аминогруппы лизинов, имеющих в полипептиде.

Далее наступил черед изучения фракции, содержащей ферменты E1–E3, т.е. ферментную систему, которая обеспечивает «пришивание» термостабильного полипептида к белку-субстрату. Этот полипептид уже был обнаружен (разными исследователями) в клетках всевозможных эукариотических организмов, и 1980 г. К.Уилкинсон присвоил веществу название убиквитин (лат. *ubique* — везде, всюду). А если он столь вездесущ, значит, предположили будущие нобелевские лауреаты, протеолиз, который требует энергии АТФ и убиквитина, чрезвычайно важен для любой клетки.



Общая схема протеасомной деградации белков.

Высказав гипотезу о деградации белков как цепи последовательных реакций, биохимики выделили и охарактеризовали ферменты E1—E3, определили место и способ действия каждого из них в этой цепи. Из тщательнейших биохимических работ выяснилось, что энергия АТФ нужна только для активации убиквитина. Активированный, он ковалентно связывается с ферментом E1 через его сульфгидрильную группу (SH), отсюда передается на фермент E2 и далее на белок-субстрат. Эту последнюю стадию катализирует фермент E3 и повторяет реакцию раз за разом, пока не образуется цепочка из нескольких молекул убиквитина. Белок с таким своеобразным ярлыком будет опознан протеасомой — специально предназначенной для протеолиза частицей — и расщеплен ею на пептиды разной длины.

Протеасома представляет собой сложный белковый комплекс, вероятно, именно она была выделена Хершко, Цихановером и Роузом из второй фракции лизата ретикулоцитов. Почти 10 лет после этого многие исследователи безуспешно пытались выделить протеасому, хотя, как теперь известно, в клетке человека содержится до

30 тыс. этих частиц. На самом деле частицу с протеолитической активностью открывали много раз и давали разные названия, даже в статьях Хершко 90-х годов она значилась как циклосома. Теперь эту протеолитическую машину именуют чаще всего протеасомой. Известно о ней очень многое, существует и «портрет», полученный компьютерной томографией. В «Природе» (2003. №7. С.36—45) довольно подробно рассказывалось о подготовке белков к расщеплению протеасомой, о ее устройстве и участии в разных клеточных процессах, о патологиях у человека, так или иначе связанных с протеасомой — с ее работой или бездействием. Поэтому нет нужды повторять все еще раз.

Сейчас полностью подтверждено предположение Хершко, Цихановера и Роуза, высказанное ими более 20 лет назад, о важнейшей роли для клетки протеолиза, зависящего от энергии и убиквитина. Дефекты в любом звене системы, обеспечивающей контроль за распадом внутриклеточных белков, обычно приводят к драматическим последствиям, вызывают многие болезни человека. Интерес к изучению этой системы не угас, в ней далеко не все расши-

фровано. Сейчас уделяется большое внимание генетической стороне системы, т.е. идентификации генов, в которых закодированы структуры всех белковых молекул протеасомы. Кроме того, во многих лабораториях мира исследователи обратились к медицинскому аспекту — пытаются создать лекарства против болезней, связанных с протеасомной деградацией белков. И уже есть успехи: проходит, например, клинические испытания один из ингибиторов протеасомы, который в экспериментах проявил активность против множественной миеломы. Так давняя работа лауреатов Нобелевской премии по расшифровке подготовительных стадий протеолиза привела к получению фармакологического препарата.

Нобелевский комитет счел необходимым присудить Хершко, Цихановеру и Роузу премию по химии, а не по физиологии и медицине. Неужели биохимиков возвели до химических высот? Или наука о молекулярной жизни в организме мало чем отличается от поведения молекул в колбе? ■

© Белянова Л.П.,
кандидат химических наук
Москва

По физиологии и медицине — Р.Эксел и Л.Бак

4 октября 2004 г. Нобелевский комитет по физиологии и медицине в Каролинском институте (Стокгольм) объявил о присуждении премии двум американским исследователям Р.Экселу и Л.Бак «за открытие обонятельных рецепторных белков и организации обонятельной системы».

Ричард Эксел (Richard Axel) родился в 1946 г. в Нью-Йорке. В 1967 г. окончил Колумбийский университет, докторскую степень получил в 1970 г. в Университете Джона Хопкинса (Балтимор), а звание профессора — в 1978 г. в Колумбийском университете (Нью-Йорк), где и работает до настоящего времени.

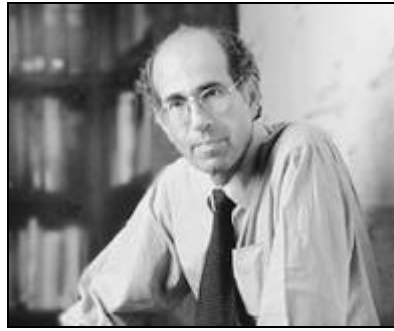
Линда Бак (Linda V. Buck) родилась в Сиэтле в 1947 г. Окончила Вашингтонский университет в своем родном городе в 1975 г. по специальности физиолог, микробиолог. Докторскую диссертацию защитила в 1980 г. в Техасском университете (Даллас). С 1984 по 1991 г. работала в Колумбийском уни-

верситете (Нью-Йорк), затем была ассистентом профессора (с 2001 г. профессором) отделения нейробиологии Гарвардской медицинской школы (Бостон). С 2003 г. — профессор отделения физиологии и биофизики Вашингтонского университета в Сиэтле.

Чтобы понять причины столь высокой оценки работы двух американских ученых, полезно кратко ознакомиться с ретроспективной историей исследований в этой области.

С древнейших времен людей интересовало, как устроены и как работают органы чувств человека и животных. Еще почти 2 тыс. лет назад, в середине I в. до н.э., древнеримский философ и поэт Тит Лукреций Кар, ученик Эпикура, составил энциклопедию естественнонаучных представлений своего времени. Сочинение Лукреция «О природе вещей», написанное в поэтической форме (что прославило автора вдвойне), состоит из шести книг, одна из которых (книга IV) почти полностью посвящена механизмам работы органов чувств. Примерно 80% объема книги отведены зрению и слуху, и всего 20% химическим чувствам — вкусу и обонянию. Любопытно, что и в наше время, т.е. спустя 2 тыс. лет, примерно такое же распределение материала продолжает сохраняться в научных обзорах и монографиях, посвященных органам чувств. Вероятно, такое соотношение значимости отдельных органов чувств в жизни человека, и, соответственно, приоритетов в экспериментальных исследованиях разных видов рецепции. Если бы книги про органы чувств писали не люди, а представители животного мира, то в центре внимания в подавляющем большинстве случаев, скорее всего, оказалось бы обоняние.

В XX в. наметился заметный контраст между успехами в изучении зрительной системы, где активно использовался непрерывно расширяющийся арсенал



Р.Эксел

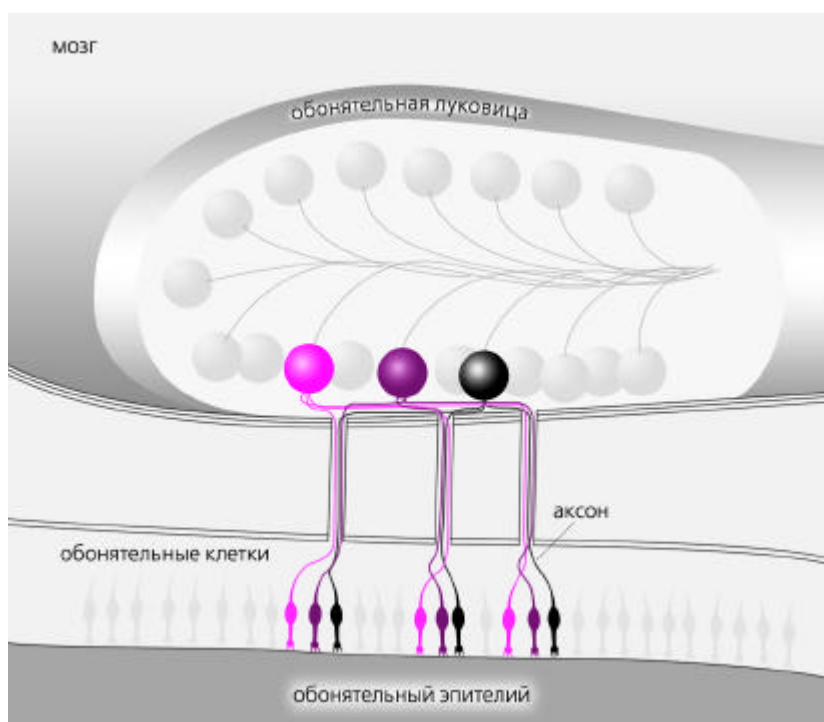
современных методик, и более медленным прогрессом в исследованиях обонятельной рецепции, которые проводились усилиями сравнительно малочисленной группы энтузиастов в разных странах. Успехи активной работы по изучению зрения были дважды (1967 и 1981) отмечены Нобелевскими премиями. После этих наград, полученных коллегами по сенсорному цеху, работы по изучению обоняния оживились. Число лабораторий, вовлеченных в исследование обонятельной рецепции, число публикаций и объем знаний в этой области стали быстро возрастать. Уже в начале 70-х годов были отброшены некогда популярные полуфантастические гипотезы, приписывающие обонятельным клеткам уникальные механизмы рецепции, вроде усиления на основе сегнетоэлектрических свойств или излучения электромагнитных волн. Большинство исследователей по аналогии с другими, лучше изученными реакциями клеток на химические сигналы (например, рецепцией гормонов или синаптических нейромедиаторов) предполагало, что в мембране обонятельных клеток присутствуют специальные белки-рецепторы, а их взаимодействие с молекулами пахучих веществ приводит к изменению электрического потенциала клеточной мембраны. Такое преобразование первичного сенсорного сигнала в стандартный ответ рецепторных



Л.Бак

клеток (сдвиг трансмембранного потенциала) назвали трансдукцией.

К концу XX в. особенности морфологии и физиологии обонятельной системы были изучены достаточно хорошо, как у животных, так и у человека. В составе обонятельной системы различают периферический отдел, проводящие пути и обонятельные центры мозга. У позвоночных животных периферический отдел представлен обонятельным эпителием, располагающимся в полости носа; у человека — в верхних отделах средней носовой раковины, верхней носовой раковине и верхней части перегородки носа. Непосредственно с молекулами пахучих веществ взаимодействуют биполярные обонятельные рецепторные клетки (их также называют обонятельными рецепторными нейронами, поскольку они во многом похожи на настоящие нервные клетки). От вершины обонятельной клетки отходит периферический отросток (дендрит), отличающийся, однако, от дендритов нервных клеток. У обонятельной клетки он заканчивается вздутием (булавой), которое несет пучок длинных тонких ресничек, напоминающих жгутики простейших. Булавы и реснички погружены в слой слизи, покрывающий обонятельную выстилку. Как и у большинства нервных клеток, у обонятельной рецепторной клетки имеется также длин-



Функциональная схема обонятельной системы. Снизу вверх.

На поверхности обонятельного эпителия молекулы пахучего вещества взаимодействуют с миллионами обонятельных рецепторных клеток. Каждая клетка несет на ресничках молекулы какого-то одного из тысячи возможных рецепторных белков, который определяет характер ее чувствительности к разным запахам. Длинные отростки рецепторных клеток (аксоны) подходят к мозговому центру обоняния — обонятельной луковице. На ее поверхности аксоны перераспределяются так, чтобы сигналы от клеток с одинаковыми рецепторными белками собирались в одном клубочке. Нейронные сети обонятельной луковицы анализируют пространственную картину распределения возбужденных клубочков и передают информацию о запахе в отделы мозга, управляющие пищевым, половым, социальным и другими типами поведения животного. (По: R.Axel, 1995.)

ный тонкий центральный отросток, аксон, по которому возбужденная клетка посылает в обонятельный центр мозга (обонятельную луковицу) серию нервных импульсов. На поверхности обонятельной луковицы расположены особые синаптические структуры, обонятельные клубочки, в каждом из которых происходит передача сигналов от десятков тысяч аксонов рецепторных клеток к дендритам нескольких десятков митральных (и некоторых других) нейронов обонятельной луковицы. Обонятельная система беспозвоночных пост-

роена по сходному принципу: там тоже аксоны большого числа обонятельных рецепторных клеток объединяются в клубочки в обонятельных центрах.

Особенность обонятельных рецепторных клеток — ограниченная продолжительность их жизни. У позвоночных они постоянно отмирают и заменяются новыми, которые дифференцируются в результате митотического деления базальных (стволовых) клеток обонятельного эпителия. Таким образом, связи периферического отдела обонятельной системы с мозгом — динамические: старые си-

наптические контакты постоянно разрушаются, а подрастающие аксоны рецепторных клеток образуют новые. В ходе такого непрерывного «обновления» восприятие и узнавание запахов не нарушается.

Несмотря на накопленный большой экспериментальный материал, механизм обонятельной рецепции на молекулярном уровне, так же как и принципы кодирования обонятельной информации в нервной системе, позволяющие воспринимать и узнавать огромное количество запахов, оставались во многом загадкой для ученых. Из электрофизиологических опытов было известно, что обонятельные клетки высоко чувствительны к одним пахучим веществам и малочувствительны к другим, причем разные клетки обладают разными «спектрами чувствительности». Представлялось очевидным, что мозг не мог бы определить качество обонятельного стимула, воспринимаемого рецепторными клетками, если бы сигналы от рецепторных клеток всех типов равномерно смешивались и усреднялись в клубочках. Уже в 1957 г. У.Легро-Кларк предложил гипотезу, согласно которой связь обонятельных рецепторных клеток с обонятельной луковицей мозга должна быть упорядочена так, чтобы клетки с одинаковыми «спектрами чувствительности» (т.е. несущие одинаковые рецепторные белки) посылали свои аксоны в один и тот же клубочек обонятельной луковицы [1].

Если отдельный обонятельный клубочек рассматривать как функциональную единицу, то каждому обонятельному стимулу соответствует особая картина (пространственный паттерн) из сильно или слабо возбужденных клубочков. Такое кодирование обеспечивает возможность различения и узнавания огромного числа запахов. У млекопитающих с хорошо развитым обонянием в луковице имеется порядка 1000 клу-

бочков. Даже если у клубочка есть только два состояния (возбужден и не возбужден), общее число различных картин, включая нулевую (отсутствие запаха), составит 2^{1000} , или примерно 10^{300} , т.е. будет невообразимо огромным. Гипотеза Легро-Кларка получила косвенное подтверждение в опытах французских физиологов П.Маклеода и Ж.Левето. Им удалось с помощью специальных микроэлектродов зарегистрировать слабый электрический ток, который создает возбужденный обонятельный клубочек. Используя эту методику, они впервые описали специфические пространственные картины в слое обонятельных клубочков в ответ на стимуляцию разными запахами [2].

Позднее пространственные картины в луковиче, которыми кодируются запахи в обонятельной системе, удалось наблюдать в нескольких лабораториях при изучении метаболической активности клубочков и клеток луковичи с использованием меченой дезоксиглюкозы [3, 4]. С тех пор предложенная Легро-Кларком гипотеза стала общепринятой, хотя, строго говоря, ее справедливость была доказана только в 90-е годы прошлого века.

В 70—80-х годах в значительной степени выяснились основные этапы обонятельной трансдукции. Исследования, проведенные в лаборатории М.А.Островского в Институте химической физики РАН в Москве и затем в лабораториях Д.Лансета (Израиль), Г.Шеперда (США) и ряда других, установили, что в результате взаимодействия обонятельной клетки с пахучим веществом в клетке появляется особое сигнальное вещество («вторичный мессенджер»). Его молекулы связываются с ионными каналами в клеточной мембране, увеличивая их проницаемость для катионов. Это приводит к деполяризации клеточной мембраны и появлению или усилению импульсной активности в аксоне

клетки. Было также показано, что гипотетический обонятельный рецепторный белок действует через так называемый ГТФ-связывающий белок (такие белки, также называемые G-белками, образуют особую группу белков, которые участвуют в качестве посредников во многих процессах клеточной рецепции). В обонятельных клетках позвоночных в качестве вторичного мессенджера обычно работает циклический аденозин-3'-5'-монофосфат (АМФ). Это хорошо известное вещество выполняет роль вторичного мессенджера во многих процессах клеточной рецепции, в частности, в рецепции гормонов. В обонятельных клетках описаны и другие мессенджеры, в том числе ионы Ca^{2+} , которые тоже регулируют проницаемость ионных каналов.

Фактически в цепочке обонятельной трансдукции были надежно идентифицированы все звенья, кроме начального — обонятельных рецепторных белков, несмотря на особое внимание, которое им уделялось. В многочисленных попытках обнаружить их среди мембранных белков обонятельного эпителия особое внимание уделялось способности связывать пахучие вещества с достаточно низкой величиной константы диссоциации (K_d) — ключевой признак рецепторного белка. Значительная часть биохимических и электрофизиологических работ была посвящена поиску связывающих аминокислоты рецепторных белков рыб. В лаборатории Е.Е.Фесенко (в Институте биофизики клетки РАН, 1980, 1983, 1989 гг.) из обонятельной ткани ската и карпа выделили белок с центрами связывания, имеющими очень высокое сродство к соответствующим L-аминокислотам ($K_d = 10^{-10}$ М). Эти рецепторные белки ассоциированы с ГТФ-связывающим белком. В этой же лаборатории из поверхностного слоя обонятельной выстилки крысы получили мембранный

белок gr88 (молекулярная масса 88 кДа), связывающий пахучие вещества (камфору, деканаль), а в мембране ассоциированный с ГТФ-связывающим белком. Моноклональные антитела к gr88 подавляли связывание пахучих веществ и вызываемый ими суммарный электрический ответ обонятельной выстилки. Еще один кандидат в обонятельные рецепторные белки — гликопротеид gr95, выделенный в лаборатории Д.Лансета из обонятельных ресничек нескольких видов животных. Он также удовлетворял большей части биохимических критериев, определяющих рецепторную функцию мембранных белков. Все эти белки были получены в небольших количествах, что затрудняло более глубокий анализ их свойств, а их рецепторная функция не была доказана достаточно убедительно для научного сообщества.

На фоне этих успехов проблема остающихся неуловимыми обонятельных рецепторных белков, особенно при сравнении с детально изученным зрительным белком родопсином, стала настоящим вызовом для «обонятельного» научного сообщества и, вероятно, для молекулярной биологии в целом. Ответом на него оказалась работа, выполненная в лаборатории профессора Колумбийского университета Р.Эксела (США), результаты которой были опубликованы в 1991 г. [5]. Авторы искали решение задачи обходным путем, поставив целью описать свойства рецепторных белков на языке кодирующих их генов.

Известно, что клетки синтезируют необходимые для них белки на основе генетической информации, записанной в ДНК. В соответствии с этой информацией в ходе транскрипции строится матричная РНК (мРНК), которая используется в качестве шаблона при соединении аминокислот в белковую молекулу. Методы молекулярной биологии позволяют обратить

этот процесс, так что, выделив из клеток мРНК, с помощью обратной транскрипции удастся клонировать соответствующие гены. Но в каждой клетке имеется множество белков и молекул мРНК. Чтобы сократить перебор, авторы использовали три ожидаемых свойства обонятельных рецепторных белков:

число типов обонятельных белков очень велико, и, соответственно, семейство обонятельных генов должно быть достаточно многочисленным;

участие G-белка в возбуждении обонятельных клеток означает, что искомые белки принадлежат к известной группе белковых рецепторов, сопряженных с G-белками. Все такие белки имеют характерные детали молекулярного строения (например, семь петель полипептидной цепи, которые пересекают клеточную мембрану). Соответственно, гены, кодирующие эти белки, имеют характерные участки, по которым их можно опознать;

экспрессия обонятельных рецепторных белков должна быть ограничена обонятельным эпителием.

В своей первой публикации авторы сообщили об открытии нового семейства генов у крысы, содержащего не менее (скорее всего, более) 100 членов, которые (как осторожно указано в заголовке) «возможно, кодируют обонятельные рецепторы».

Работа получила широкий резонанс (ее называли примером «триумфа молекулярной биологии»). Она как бы открыла створки шлюза — вслед за ней в течение короткого промежутка времени из разных лабораторий последовали десятки публикаций, описывающих свойства обонятельных генов у разных видов животных и у человека, локализацию их в хромосомах и т.д. В ряде работ сообщались уточненные оценки репертуара обонятельных генов для крысы и мыши: примерно 500—1000 (против первоначальной оценки 100—200).

У человека это семейство насчитывает более 500 генов, однако большая их часть (до 3/4 от общего числа) не функционирует. Это так называемые псевдогены, потерявшие способность управлять синтезом полипептидов. У исследованных животных такие псевдогены не обнаружены. Утрата человеком большей части обонятельных генов и, соответственно, рецепторных белков может быть связана с тем, что эволюция *Homo sapiens* шла в направлении ослабления роли обоняния по сравнению со зрением и слухом. Если в популяции людей отдельные индивидуумы имеют разные псевдогены, это должно сказаться на их обонятельных ощущениях, что, возможно, объясняет удивительный разброс между людьми в оценках интенсивности и качества предьявляемых запахов.

Вслед за работой Бак и Эксела семейства обонятельных генов были описаны для собаки, свиньи, опоссума, курицы, лягушки, протей и нескольких видов рыб (у них всего около 100 генов). Помимо обонятельного эпителия, обонятельные гены были также обнаружены в семенниках млекопитающих (что, вероятно, связано с рецепцией сперматозоидов, отыскивающих яйцеклетку по химическим сигналам). Был исследован вомероназальный орган млекопитающих, в котором обнаружено два независимых семейства обонятельных генов, оба — отличные от генов основного обонятельного эпителия [6]. Среди насекомых семейство обонятельных генов исследовано у классического объекта генетиков — дрозофилы [7, 8].

Таким образом, возникло новое направление исследований, родоначальники которого, Ричард Эксел и Линда Бак, удостоены высшей научной награды. Эта оценка фактически означает что-то вроде волшебного превращения обонятельной системы из Золушки в равноправную принцессу среди других сенсорных систем.

Казалось бы, клонирование обонятельных генов и расшифровка их структуры фактически решали задачу получения обонятельных рецепторных белков и исследования их свойств. В лабораториях для этих целей используют хорошо разработанные методы генной инженерии для экспрессии нужных генов в удобной для манипуляций посторонней клетке-хозяине и «выращивания» в ней интересующего белка. Однако печатных сообщений о таких работах с обонятельными рецепторными белками появилось на удивление мало. В них отмечались неожиданные проблемы, с которыми столкнулись экспериментаторы и которые полностью преодолеть не удалось. В основном, они сводились к тому, что при экспрессии обонятельных генов не было никаких признаков появления соответствующих рецепторных белков в клеточной мембране. Если учесть, что в современной практике научных публикаций сообщать о неудачных опытах обычно не принято, можно предположить, что фактически таких неудачных попыток было гораздо больше. Таким образом, проблема обонятельных рецепторных белков опять повисла в воздухе.

Тем временем в лаборатории Р.Эксела и независимо в новой лаборатории, возглавляемой Линдой Бак, был получен еще один сенсационный результат. Используя изощренную технику манипуляций с генами, экспериментаторам удалось связать экспрессию трех обонятельных генов в обонятельных клетках эпителия с тремя разными цветными маркерами. Это позволило проследить организацию контактов аксонов обонятельных рецепторных клеток с клубочками обонятельной луковицы. Полученные картины однозначно свидетельствовали о том, что терминали аксонов рецепторных клеток, в которых имеются одинаковые обонятельные гены, собираются в одном и том же клубочке [9].

В этот же период появилось весьма наглядное подтверждение гипотезы о пространственном кодировании запахов в клубочковом слое обонятельной луковицы. Несколькими лабораториями в США и Германии были успешно применены оптические методы с использованием флуоресцентных красителей, позволяющих придавать специальную окраску возбужденным клубочкам. Были описаны специфические пространственные паттерны в слое обонятельных клубочков, вызываемые обонятельными стимулами, у млекопитающих [10], рыб [11] и насекомых [12]. Особенно эффектно выглядели опыты, проведенные в лаборатории К.Менцеля в Берлинском университете [13]. В эксперименте использовали пчел, у которых число клубочков невелико и каждый из них имеет определенное положение в надглоточном ганглии пчелы, одинаковое у всех особей, так что клубочки легко «узнаются в лицо». Пчелу обдували воздухом с добавлением разных пахучих веществ. Глядя только на картину расположения возбужденных клубочков, экспериментатор мог сразу же определить, какой имен-

но запах использовался для стимуляции.

Но как же быть со столь упорно ускользавшими обонятельными рецепторными белками? Ситуация в некоторых отношениях еще более усложнилась. После доказательства пространственного кодирования запахов в клубочках выяснилось, что правильная ориентация растущих аксонов вообще невозможна без участия обонятельных генов, которые экспрессируются не только в теле обонятельной клетки, но и в ее аксоне. Сразу же было отмечено, что эти наблюдения имеют прямое отношение к фундаментальным проблемам онтогенеза, в ходе которого направленные перемещения клеток и рост нервных волокон управляются адресными химическими сигналами окружающей ткани.

В таком контексте уместен вопрос: что же такое обонятельные гены и рецепторные белки — специфические детали механизма обоняния или представители другого, пока не изученного, обширного семейства генов и молекулярных рецепторов, обеспечивающих управляемые адресным кодом процессы? В этой связи У.Дрейер из Кали-

форнийского технологического института отмечает, что локализация так называемых обонятельных генов в действительности отнюдь не ограничена обонятельными клетками, поскольку при изучении существующих генетических баз данных оказалось, что гены из этого семейства фактически обнаруживались в большом числе различных органов и тканей, не имеющих отношения к обонятельной системе.

В связи со всем этим возникают новые вопросы, в частности, можно ли приписывать одному и тому же обонятельному рецепторному белку обе функции — и рецепцию попадающих извне низкомолекулярных пахучих веществ, и рецепцию химических сигналов, которые служат индивидуальными опознавательными метками тканей и клеток, и которые, очевидно, имеют совсем иную химическую природу, чем обычные обонятельные стимулы? Или неуловимые обонятельные рецепторные белки снова ускользают из рук? ■

© Минор А.В.,
кандидат биологических наук
Институт проблем экологии
и эволюции им.А.Н.Северцова РАН

Литература

1. Le Gros Clark W.E. // Proc. Roy. Soc. 1957. V.146B. P.299—318.
2. Leveteau J., MacLeod P. // J. Physiol. 1969. V.61. P.5—16.
3. Lancet D. et al. // PNAS. 1982. V.79. P.670—674.
4. Benson T.E. et al. // Brain Res. 1985. V.339. P.67—78.
5. Buck L., Axel R. // Cell. 1991. V.65. P.175—187.
6. Mombaerts P. // Science. 2001. V.286. P.707.
7. Gao Q., Chess A. // Genomics. 1999. V.60. P.31—39.
8. Clyne P. et al. // Neuron. 1999. V.22. P.327—338.
9. Mombaerts P. et al. // Cell. 1996. V.87. P.675—686.
10. Rubin B.D., Katz L.C. // Neuron. 1999. V.23. P.499—511.
11. Friedrich R.W., Korsching S.I. // Neuron. 1997. V.18. P.737—752.
12. Korsching S.I. // Cell. 2001. V.58. P.520—530.
13. Jorges J., Kuettner J., Galizia A., Menzel C. // Nature. 1997. V.387. P.85—88.