

# Ведущим ученым СО РАН вручили высокие награды Кемеровской области

В рамках празднования Дня Российской науки награды получили председатель СО РАН академик **Александр Леонидович Асеев**, председатель Президиума КемНЦ академик **Алексей Эмильевич Конторович** и директор Института катализа им. Г.К. Борескова академик **Валентин Николаевич Пармон**

Почетное звание «Лауреат премии губернатора Кемеровской области «Прорыв в будущее» присвоено председателю СО РАН академику Александру Леонидовичу Асееву. Это звание присуждается за значительный вклад в инновационное развитие Кемеровской области, для оценки высоких достижений в разработке и внедрении инновационных проектов в сфере обеспечения безопасности труда на предпри-



тиях топливно-энергетического комплекса, переработки отходов, энергосбережения и энергоэффективности, в области медицины, а также за особый вклад в социально-экономическое развитие территорий Кемеровской области. Кроме того, ко Дню российской науки Александр Леонидович Асеев получил памятные подарки от Кузбасского государственного технического университета и Кемеровского государственного университета.

Председатель Президиума КемНЦ академик Алексей Эмильевич Конторович и директор Института катализа им. Г.К. Борескова академик Валентин Николаевич Пармон получили Медаль Алексея Леонова. Эта медаль вручается за достижения мирового уровня, выдающийся вклад в развитие Российской Федерации и Кемеровской области, а также за разработку и внедрение уникальных инновационных проектов в различных отраслях экономики Кузбасса.

Соб.инф.

## В здоровом теле — здоровые ДНК

**Владимир Путин** вручит премию для молодых ученых в области науки и инноваций к.х.н. **Никите Александровичу Кузнецову** — старшему научному сотруднику Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Наградой отмечена работа «Молекулярно-кинетические механизмы функционирования защитно-репарационного комплекса живых организмов». О сути своих исследований Никита Кузнецов рассказал в эксклюзивном интервью «Науке в Сибири»



— Все живые организмы содержат носитель генетической информации. У человека она представлена в виде 46 хромосом: основной функцией генома является хранение и последующая передача всех кодов организма. Главная задача, поставленная самой природой — сохранить эту информацию неизменной. Для этого существует ряд ферментативных систем, которые борются с повреждениями ДНК. Повреждения могут возникать и спонтанно, в результате ряда метаболических процессов, и под воздействием внешних факторов — ультрафиолетового облучения, радиации, вредных химических веществ и тому подобного.

Задача ферментативных систем репарации ДНК состоит в том, чтобы быстро и эффективно находить повреждения и ликвидировать их. Наша работа направлена как раз на то, чтобы понять, со всеми нюансами, как работают механизмы репарации. Если ориентироваться на человека, то у него в геноме около 3 миллиардов оснований ДНК. Даже если организм находится в идеальных условиях, то в течение 24 часов спонтанно возникает 10—20 тысяч повреждений. Можно себе представить, насколько это сложный и тонкий механизм: поиск даже 10 тысяч элементов в трехмиллиардном множестве! Заметим, что в нем содержится информация и о самих ферментах, участвующих в процессе репарации, и если повреждения случаются на этих участках, то для организма наступают очень и очень печальные последствия...

Любой организм запрограммирован на поддержание целостности и неизменности генетической информации, поэтому

ферменты репарации постоянно должны быть в нужном количестве и в «рабочем состоянии». Нам же с коллегами важнее всего понять, как эти ферменты находят повреждения, как «отличают» поврежденные элементы ДНК от нормальных.

Другой аспект изучения механизмов репарации связан с медициной. Например, при лечении онкологических заболеваний широко применяется химиотерапия, которая включает прием веществ, направленных как раз на повреждение ДНК — как правило, алкилирующих агентов. Повреждение ДНК происходит и при другой распространенной терапии — лучевой. Если система репарации у пациента работает хорошо, то ее ферменты будут находить и исправлять такие повреждения, объективно мешая действию онколитической терапии.

Как вы понимаете, изучать механизм ферментативной репарации ДНК есть две основных причины. Первая: знание механизма этого процесса у здорового человека позволит создать методы быстрого определения активности ферментов репарации ДНК, которые могут быть использованы для определения репарационного статуса организма. В дальнейшем этот параметр может быть использован как новый критерий профпригодности людей, подверженных повышенным «геномным нагрузкам», например, космонавтов, подводников, пилотов самолетов, персонала атомных и химических предприятий и т.п. С другой стороны, понимая механизм нахождения и ликвидации повреждений, можно пытаться понижать активность участвующих в нем ферментов, когда это необходимо (в случае той же химиотерапии).

Мы с коллегами занимаемся исследованием ряда конкретных ферментов репарации ДНК, которые находят повреждения и запускают ферментативный цикл реакций, приводящих к замене поврежденных нуклеотидов на природные. Известно, что в этом цикле принимают участие такие ферменты как ДНК-гликозилазы (у человека 11 ДНК-гликозилаз, удаляющих из ДНК различные типы повреждений), АП-эндонуклеаза, репарационные ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы. Наши исследования связаны прежде всего с ДНК-гликозилазами и АП-эндонуклеазой.

В работе мы используем ряд физико-химических и биологических методов. Методы геной инженерии и мутантного анализа позволяют создать экспрессионные векторы, провести наработку и очистку интересующих нас ферментов. Использование мутантных форм ферментов, когда в определенное место белка вводится новая аминокислота вместо «родной», позволяет установить роль конкретного аминокислотного остатка в процессах связывания ДНК, узнавания поврежденного нуклеотида и каталитических реакциях. Для регистрации различных стадий ферментативного процесса используются методы предстационарной кинетики, которые позволяют зарегистрировать отдельные стадии ферментативного процесса по изменению интенсивности флуоресценции остатков триптофана в ферментах или флуоресцентных групп, химически встроенных в модельные ДНК-дуплексы.

У нас в лаборатории есть два спектрометра остановленной струи, которые позволяют быстро, за 1 миллисекунду,

смешать два раствора. В одном из этих растворов находится исследуемый фермент, в другом — модельный ДНК-дуплекс, содержащий определенный тип повреждений. В процессе ферментативного «узнавания» поврежденного основания происходит его «выворачивание» из дуплекса ДНК в активный центр, а в образовавшееся в ДНК пространство встраивается несколько аминокислотных остатков фермента. После этого происходит финальная подстройка структур взаимодействующих молекул для того, чтобы образовался каталитически активный комплекс и прошла химическая реакция. Сложность и многостадийность исследуемых процессов требует привлечения специализированных математических расчетов для обработки и анализа полученных экспериментальных данных.

Результатом исследования является молекулярно-кинетический механизм процесса поиска и удаления поврежденного нуклеотида. Основываясь на этом механизме можно оценить перспективность и создать способ влияния на каталитическую активность ферментов репарации ДНК. Необходимо отметить, что на основе полученных данных нами разработаны и запатентованы методы определения активности двух важнейших ферментов репарации ДНК у человека — 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы и АП-эндонуклеазы. Также найдено и запатентовано соединение, в настоящий момент единственное в мире, являющееся ингибитором фермента 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека.

Все работы, о которых я рассказал, ведутся в лаборатории исследования модификации биополимеров во главе с д.х.н. **Ольгой Семеновной Федоровой**, моим научным руководителем еще со студенческой скамьи. Как правило, каждому новому студенту лаборатории достается новый объект исследования — неизученный фермент репарации ДНК. Я также не был исключением, во время дипломной практики мной был проведен анализ бактериального фермента — формамидопиримидин-ДНК-гликозилазы. Кандидатская диссертация была посвящена уже двум ферментам. Цикл работ, получивший высокую оценку в виде премии Президента Российской Федерации, охватывает более десятка ферментов.

Подготовил Андрей Соболевский  
Фото автора