

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ

Регуляция стабильности генома

В начале июля в Санкт-Петербурге состоялась Российско-швейцарская конференция «Регуляция стабильности генома процессами репликации и репарации ДНК», в которой приняли участие около пятидесяти исследователей из Швейцарии и России. Кроме того, на конференцию были приглашены ученые из США, Франции, Швеции и Англии. Организацией конференции занимался Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с Санкт-Петербургским научным центром и швейцарскими учеными. Для подведения итогов научного форума мы встретились с председателем Оргкомитета, членом-корреспондентом РАН, доктором химических наук О.И. Лаврик.

— Ольга Ивановна, расскажите, для чего нужно регулировать стабильность генома.

— В настоящее время это одно из центральных направлений исследований в молекулярной биологии, потому что эффективность работы систем репликации и репарации ДНК обеспечивает восстановление структуры ДНК, которая является хранилищем генетической информации как у человека, так и у других живых организмов. В том случае, если системы репликации и репарации ДНК имеют какие-то дефекты и работают ненадежно, в ДНК могут накапливаться мутации, что приводит к серьезным заболеваниям. Прежде всего, онкологическим, а также к некоторым другим, таким как катаракта, чувствительность к солнечному свету, возникающая под действием УФ-облучения, разные типы нейропатий. Все эти заболевания вызваны накоплением повреждений в ДНК, что обусловлено неэффективной работой репарационных систем. Следует заметить, что весь спектр болезней, зависящих от работы этих систем, еще неизвестен.

— Какие другие проблемы, связанные с механизмами репарации, обсуждались на июльской конференции?

— Мы рассматривали такой важный аспект как связь репарации ДНК с апоптозом, клеточной смертью. Это сейчас одно из магистральных направлений исследований в механизмах, обеспечивающих стабильность генома. В том случае, когда клеточная ДНК содержит значительное число повреждений и механизмы репарации не справляются с их исправлением, начинает работать другой механизм — клетка убивает себя по механизму клеточной смерти. Звучит, конечно не слишком приятно, но это полезный механизм. Если он уничтожит клетку, в которых ДНК содержит серьезные мутации, то это будет играть роль сдерживающего фактора при накоплении вредных клеточных мутаций.

— Так значит апоптоз — это хорошо?

— Да, этот механизм полезен для уничтожения клеток, которые не справляются с репарацией ДНК. Такие клетки умирают, остаются здоровые, в которых не накопилось мутаций. Поиск взаимосвязи систем, обеспечивающих эффективную работу систем репарации, а также в случае их дефектов — запуск клеточной смерти — это краеугольный камень сохранения «здоровья» клеток и торможения их перерождения в «больные». Этот вопрос на конференции был блестяще рассмотрен в докладе профессора Бориса Животовского из Каролинского Института здоровья окружающей среды (Швеция). Доклад назывался «Клеточная смерть, опосредованная повреждениями ДНК».

— А происходит апоптоз самопроизвольно или его можно подстегнуть?

— Запуск апоптоза можно подстегнуть. Некоторые лекарства строятся именно по этому принципу, поскольку это очень важный механизм уничтожения клеток с накопленными мутациями. Поэтому особое внимание на конференции было уделено вопросу связи апоптоза и повреждений в ДНК. Следует заметить, что все сессии конференции получились очень интересными, зарубежными учеными докладывалось много новых данных. Обычно это делается на достаточно престижных международных конференциях, и мы были тронуты этим обстоятельством и таким серьезным отношением к нашей конференции.

— Немного подробнее об этих новых результатах...

— Вот, например, доклад Жан-Марка Эгли из Института генетики и молекулярной и клеточной биологии (Страсбург, Франция) содержал новую концепцию организации комплекса белков, осуществляющих транскрипцию ДНК с помощью РНК-полимераз. По его мнению, белки, которые осуществляют в этом процессе репарацию ДНК, организованы в единый комплекс, который всегда сосуществует вместе с комплексом транскрипции ДНК, даже при отсутствии повреждений в ДНК. Это означает, что комплекс белков работает очень динамично и оперативно при устранении повреждений,



как бы всегда находится на страже генома. Теперь в этой области следует ожидать дальнейших открытий.

На конференции речь шла о нескольких механизмах репарации, например, о тех, которые защищают клетки от окислительного стресса. Эти механизмы очень важны, потому что в функционирующем организме окислительный стресс происходит постоянно, в процессе метаболизма образуются вещества, которые повреждают ДНК. Две сессии были посвящены сопротивлению организма окислительному стрессу. Следует отметить наиболее интересные доклады на этих сессиях: Ульриха Хюбшера из Университета Цюриха (одного из главных организаторов этой конференции), а также Григория Дианова, выпускника Новосибирского государственного университета, в настоящее время профессора в Оксфорде. Оба сообщения были посвящены контрольным механизмам, обеспечивающим эффективную репарацию поврежденной, создаваемой окислительным стрессом. Обсуждались также повреждения ДНК, которые являются результатом экзогенного стресса — УФ-облучения, влияния продуктов неполного сгорания топлива, других загрязнений окружающей среды, нарушающих структуру ДНК. На конференцию был приглашен известный ученый из университета Стэнфорда (США) Фил Ханавальд, который открыл механизм репарации ДНК, сопряженный с транскрипцией. Этот механизм обеспечивает удаление из ДНК повреждений, возникающих в результате УФ-облучения и других воздействий окружающей среды. Его лекция на открытии конференции, посвященная современным достижениям в этой области, была очень впечатляющей.

Следует отметить, что конференцию, посвященную механизмам обеспечения стабильности генома, мы проводили в Санкт-Петербурге во второй раз. На такие конференции, помимо ведущих иностранных ученых, с большим удовольствием приезжают российские исследователи, в настоящее время работающие за рубежом, которые уже получили признание и очень эффективно проводят изыскания в этой области. Надо сказать, наши доклады на основе исследований, выполненных в России, выглядели достаточно хорошо, я бы сказала, ничуть не хуже, и это очень радует. По моему мнению, это связано, в первую очередь, с изменением финансирования в последние годы. Хочется надеяться, что мы сможем продержаться на таком уровне и даже выйти на более высокий. К этому надо стремиться всеми силами. Однако не могу оставить без внимания самый больной вопрос для Российской академии наук, который нуждается в срочном решении — отсутствие ставок для молодых ученых.

— А молодежь на конференции как-то отличилась? Были яркие доклады?

— Было немало молодых талантливых исследователей, которые представили как устные доклады, так и постерные сообщения. Выступления двух молодых сотрудниц из лаборатории биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН получили очень высокую оценку зарубежных специалистов. Доклад Екатерины Белоусовой был посвящен синтезу ДНК на поврежденных матрицах (это совершенно новая область), а Екатерина Ильина докладывала о новых функциях белка (Ку-антигена), играющего важную роль в репарации двойных разрывов ДНК, повреждений, вызываемых ионизирующей радиацией. Ее эксперименты открыли совершенно новое свойство этого белка — способность к взаимодействию с участками ДНК, лишенными оснований. Так вот, к вопросу о ставках — обе Екатерины работают вне штата, на грантах. И как будет развиваться их научная судьба, столь успешно начата, неизвестно. Есть о чем серьезно задуматься. Специально хочу отметить, что молодые сотрудники моей лаборатории очень активно принимали участие в организации и проведении этой конференции; огромная работа была проделана также научным сотрудником к.х.н Н.А. Лебедевой.

— Какие страны были представлены на этом мероприятии в Санкт-Петербурге?

— Всего было около полусотни участников — половина российских и половина зарубежных. Изначально предполагалось провести только российско-швейцарский научный семинар, поскольку получили совместный грант — от РФФИ и от Швейцарского научного фонда. Но чтобы сделать сессии более насыщенными и представительными мы обратились к другим ведущим ученым из Германии, Соединенных Штатов Америки, Франции, Швеции, Англии. В результате обсуждения определенных аспектов репарации на заседаниях получилось более полным. Дискуссии проходили очень активно, задавалось много вопросов, мы даже не всегда укладывались в регламент.

Надо сказать, что это не первая конференция такого типа, которая проводится в Санкт-Петербурге. У Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН очень хорошее взаимодействие с Санкт-Петербургским научным центром Российской академии наук, в частности, с Институтом цитологии РАН. В организации конференции нас всегда активно поддерживает академик Сергей Георгиевич Инге-Вечтомов — один из руководителей научного центра РАН в Санкт-Петербурге. Два года назад совместно с чл.-корр. РАН Н.В. Томилиным, который безвременно ушел из жизни, мы организовывали европейско-российский симпозиум фактически по той же тематике. В Санкт-Петербурге удастся пригласить намного больше ведущих ученых из-за рубежа.

В Новосибирске на базе нашего инсти-

тута тоже проводятся симпозиумы по молекулярной биологии, иногда объединенные с фундаментальной медициной, но есть в таких конференциях большой недостаток — тематика нередко очень широкая, многопрофильная. А ведь во многих научных центрах США и Европы ученым не разрешается ездить на конференции, которые нечетко нацелены на определенную тематику. На конференциях с широким аспектом проблем не все доклады по-настоящему интересны для конкретного исследователя, и многие серьезные ученые не могут смириться с непроизводительным использованием дорогого времени. Я не хочу сказать, что подобные конференции совсем не нужны, но всё-таки в этом случае сложно привлечь к участию в таких форумах очень занятых и активно работающих исследователей.

Я считаю, что наряду с конференциями широкого профиля в Сибирском отделении должны проводиться целенаправленные научные форумы, как это делается во всех странах. Тогда мы сможем обеспечить большее представительство настоящих лидеров в определенной области. Наши партнеры из-за рубежа поддерживают такое стремление. Это западный стиль организации, принятый в ведущих научных центрах, и тогда мероприятие воспринимается серьезно, а не просто как туристическую поездку в Россию. Конференция «Регуляция стабильности генома процессами репликации и репарации ДНК» оценена как удачная, мы уже получили много писем от партнеров с предложением продолжить и закрепить эту традицию. Надеюсь, что такой целенаправленный симпозиум по проблеме репарации ДНК удастся провести и в Сибирском отделении.

— На конференции завязались какие-то новые связи, или партнеры — ваши давние знакомые?

— У нас много различных международных контактов. Хочу специально отметить, что в ИХБФМ исследованию репарации ДНК — фактически одно из центральных направлений. В нашем институте работая над данными процессами занимаются четыре крупных лаборатории. Так сложилось, что изучение процессов репарации ДНК в России сосредоточено именно в Сибирском отделении РАН. Следует отметить, что наш институт занимает лидирующие позиции как в России, так и в мире. Фактически здесь существует центр по изучению механизмов репарации ДНК человека, но мы, к сожалению, не имеем специальной программы на поддержку исследований репарации ДНК и апоптоза, и это неправильно. Исследования по данной тематике только частично поддерживают некоторые интеграционные проекты СО РАН. В частности, есть интеграционный проект с институтами Органической химии и Цитологии и генетики СО РАН, направленный на разработку ингибиторов систем репарации ДНК.

Кроме того, у Института химической биологии и фундаментальной медицины имеется совместный проект с Институтом ядерной физики по кристаллизации и рентгеноструктурным исследованиям системы репарации. На прошедшей в конце июля конференции, посвященной синхротронному излучению, мною были доложены новые, очень важные результаты. В нашей лаборатории доктором химических наук Н.А. Моор были закристаллизованы первые белки систем репарации и на недавно созданной в ИЯФ станции с использованием синхротронного облучения проведено исследование дифракции этих кристаллов. Конечно, в Сибирском отделении кое-что делается в этом направлении, но, повторюсь, хотелось бы иметь отдельную программу по исследованию систем, обеспечивающих стабильность генома человека. Такая программа могла бы помочь нам укрепить лидирующие позиции Новосибирского научного центра в этой области в России, если бы СО РАН поддержало это начинание. В рамках такой программы проведение международных конференций также было бы очень важным и значимым и могло бы привлечь ведущих ученых со всего мира.

Ю. Александрова, «НВС»