

Відкриття механізмів, завдяки яким клітини «ремонтують» ДНК



Томас Ліндаль



Пол Модріч



Азів Санджар

Ганна ЄльСьКА,
директор
Інституту
молекулярної
біології і генетики
НАН України,
академік НАН
України



Нобелівську премію з хімії в 2015 році отримали швед Томас Ліндаль (*Tomas Lindahl*), американець Пол Модріч (*Paul Modrich*) і його співвітчизник турецького походження Азів Санджар (*Aziz Sancar*). Незалежно один від одного видатні вчені відкрили механізми, за допомогою яких клітина «ремонтуює» свою ДНК – головну інформаційну молекулу. ДНК, по суті, кодує всі процеси, що відбуваються в живому організмі, і ця генетична інформація передається з покоління в покоління, тому її цілісність є критично важливою.

У 60-ті роки минулого століття вважалося, що молекули ДНК є вкрай стабільними й практично не змінюються протягом усього життя. Якби пошкодження ДНК, так звані мутації, були численними, то складні багатоклітинні організми просто не могли б існувати. Але Ліндалу вдалося з'ясувати: щодня людському геному завдають тисяч потенційно небезпечних пошкоджень, а це – за уявленнями того часу – було просто несумісним з існуванням людини. Тому дослідник дійшов логічного висновку, що організм повинен мати особливі системи, які забезпечують постійний «ремонт» генетичного коду.

На сьогодні ми знаємо: в людини щодня виникає близько 50 тисяч односторонніх розривів ДНК, понад 8 тисяч окислених і алкілованих основ і ще в сукупності близько 100 складних пошкоджень, тобто букви генетичного коду й цілі фрагменти генетичної інформації дуже істотно пошкоджуються. До того ж під час кожного поділу клітини створюється копія більш як трьох мільярдів пар нуклеотидів, яка передається дочірній клітині, при цьому неминуче виникнення помилок. Вони накопичуються в ДНК людини протягом усього її життя. Більша частина цих помилок не становить для організму жодної небезпеки, однак деякі причетні до виникнення низки серйозних захворювань, наприклад раку, нейродегенеративних хвороб, а також прискорюють старіння організму. Є багато причин мутацій: деякі виникають спонтанно, а деякі – під впливом зовнішніх чинників. Так, причинами пошкодження ДНК можуть бути фізичні чинники (наприклад, усі види радіації, ультрафіо-

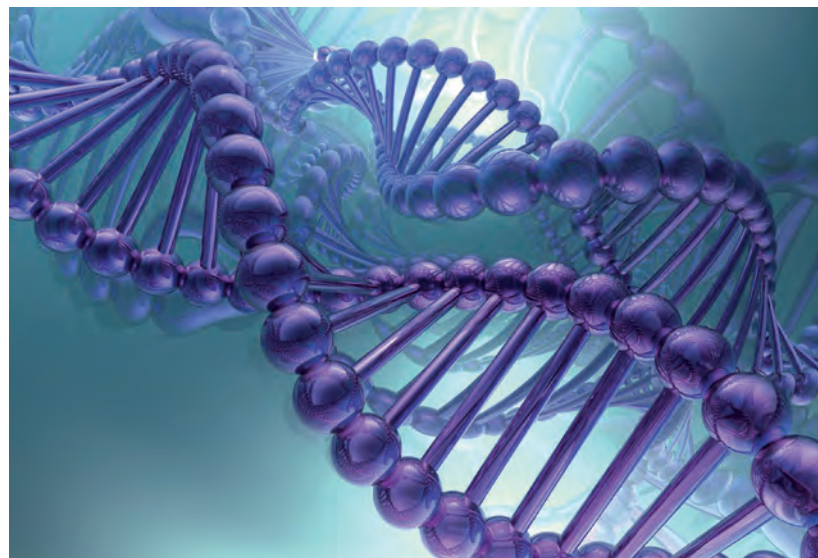
летове світло), хімічні чинники (так звані мутагени) та біологічна дія токсинів, активних форм кисню тощо.

«Ремонт» ДНК, тобто ліквідація пошкоджень, дістав назву «репарація ДНК». Багатоклітинні організми, у тому числі людина, оснащені потужною розгалуженою системою репарації, яка виправляє пошкодження різної природи й різного походження. Заслуга біохіміка Томаса Ліндала (народився 1938 року) полягає в тому, що він, працюючи в Каролінському інституті (Швеція), перший відкрив один із механізмів репарації, так звану ексцизійну репарацію.

Цікава доля другого Нобелівського лауреата Азіза Санджара, який народився 1946 року на південному сході Туреччини біля кордону із Сирією. Отримавши диплом лікаря в Стамбулі, кілька років працював сільським лікарем, проте в 1973 році зацікавився біохімією. Він

відкрив систему клітинного ремонту ДНК після опромінення ультрафіолетом. Уже працюючи в США в тейхаській лабораторії, Санджар визначив і успішно клонував ген ферменту, який відповідає за усунення шкоди від ультрафіолету, – фотоліази. У 1970-ті роки це відкриття не викликало інтересу в американських вищих, і Санджару довелося піти простим лаборантом у медичну лабораторію Еля. Саме там учений описав другу систему клітинного ремонту після опромінення ультрафіолетом. На відміну від фотоліази вона функціонує в умовах темряви. Наприкінці 1980-х Санджар провів дуже важливі дослідження з вивчення спільного та відмінного в тому, як лагодиться ДНК бактерій і людини.

Пол Модріч, який народився 1946 року в штаті Нью-Мексико (США), теж більшу частину свого життя присвятив вивченню того, як



організми запобігають виникненню мутацій в їхньому генетичному матеріалі. Він з'ясував, що всі живі клітини містять особливі білкові системи, головним завданням котрих є виправлення помилок у ДНК, які з'являються в ній у результаті дії агресивних сполук, радіації чи помилок під час поділу клітини. Такі білки вміють знаходити «прогалини» в ланцюжку ДНК, «неправильні» букви – нуклеотиди, виправляти їх або ініціювати систему самознищення клітини, якщо помилки не можна виправити. Пол Модріч відомий, зокрема, тим, що йому вдалося знайти ще один механізм лагодження ДНК, який називається «репарація помилково спарених нуклеотидів». Ця система починає працювати, коли під час поділу клітин і копіювання ДНК на дочірній нитці ДНК утворюються вставки, пропуски чи помилкові спарювання нуклеотидів. Окрім того, роботи дослідника довели, що репарація помилково спарених нуклеотидів скорочує кількість помилок під час копіювання ДНК приблизно в тисячу разів!

Усі цьогорічні Нобелівські лауреати з хімії – не тільки вчені найви-

шого рівня, вони мають цілу плеяду учнів і послідовників. Завдяки їхнім напрацюванням проблема репарації ДНК стала однією з центральних у молекулярній біології й генетиці. Наразі нараховують щонайменше 8 типів репараційних систем, у них задіяно близько 200 різних генів, до того ж у клітинах є білки, що спеціально «патрулюють» ДНК і здійснюють пошук дефектів. Якщо всі репараційні системи працюють ефективно, маємо генетичну стабільність. Якщо трапляється неповна репарація, виникає реальна загроза таких негараздів, як онкологічні та спадкові захворювання. Наведу лише один приклад. У разі порушення ексцизійної репарації виникає трихотіодистрофія, клінічними проявами якої є розумова відсталість, підвищена світлочутливість, іхтіоз (луска та шкіра), неврологічні порушення, дефекти росту й розвитку.

Репарація ДНК є глибокою фундаментальною проблемою, але, як кожна справа в важливій фундаментальній проблемі, вона набуває практичного значення. Теоретично можна обговорювати два напрями: підвищен-

ня ефективності системи репарації ДНК або її пригнічення. Перший напрям передбачає використання підходів клітинної та генної інженерії й поки що не дістав належного розвитку. Другий напрям розвивається досить інтенсивно, зокрема в галузі онкології. Уже розроблено ліки, які діють на ферменти репарації ДНК ракових клітин. Річ у тім, що при хіміо- та радіотерапії руйнується ДНК чутливих ракових клітин, система репарації яких надзвичайно сильно пручається цим пошкодженням. Тому ферменти репарації – це одні з найважливіших мішеней під час лікування раку. До речі, в цьому напрямі працює й один із відділів нашого Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Але на останній конференції з цієї проблеми, що відбулася в Осло в червні цього року, Томас Ліндаль, людина з великим почуттям гумору, на своєму заключному слайді продемонстрував... розірваний черевик. Такий вигляд, на його думку, мають дослідження прикладних галузей репарації ДНК. Тобто потрібно розробити єдину концепцію проведення цих досліджень.

Препарат, потрібний половині людства



Ту Юю



Сатосі Омурі



Вільям Кемпбелл

Володимир ШИРОБОКОВ,
завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Національного медичного
університету
імені О. О. Богомольця,
академік Національної
академії наук України й
Національної академії медичних
наук України



Нобелівську премію 2015 року в галузі фізіології і медицини присуджено за розробку антибіотиків проти гельмінтів і найпростіших, які уражають людину. Перші антибіотики проти бактерій – пеніцилін і стрептоміцин – було винайдено в 40-х роках минулого століття, і за їх відкриття також присуджено Нобелівську премію. За час, що минув, відкрито багато нових класів антибіотиків і хіміотерапевтичних препаратів, активних проти бактерій і деяких вірусів. Проте арсенал препаратів проти грибів, найпростіших і гельмінтів залишається вкрай незначним. А тим часом глистовими й протозойними інвазіями уражено більше половини людства, особливо мешканців країн із тропічним кліматом.

Ось чому присудження цьогорічної Нобелівської премії за відкриття й впровадження в медицину практики антибіотиків, активних проти гельмінтів і найпростіших, є знаковою подією. Половина премії присуджена американцю ірландського походження Вільяму Кемпбеллу та японцю Сатосі Омурі за їхні дослідження методів лікування захворювань, спричинених круглими пара-

зитичними черв'яками – нематодами. Друга половина премії дісталася китайці Ту Юю за відкриття нових методів лікування малярії.

У 1979 році в журналі *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* з'явилася стаття 'Avermectins, New Family of Potent Antihelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation', у якій повідомлялося про те, що група

японських дослідників під головуванням Сатосі Омурі виділили з ґрунту, відібраного біля міста Іто (Японія), стрептоміцет *Streptomyces avermitilis*, здатний продукувати новий антибіотик, який вони назвали **авермектин**. Цей антибіотик чинив нервово-паралітичну дію на гельмінтів та інших паразитів, але не діяв на корисні бактерії та гриби. Згодом до досліджень японських учених