

репарации. В лаборатории П. Модрича были открыты основные принципы мисматч-репарации, а также было выявлено, что система мисматч-репарации у человека похожа на бактериальную, за исключением принципа определения репаративным ферментом материнской и

дочерней цепи. Механизм мисматч-репарации уменьшает частоту ошибок в ДНК примерно в тысячу раз. Мутации в генах, ответственных за мисматч-репарацию, приводят к развитию наследственного рака кишечника и служат самой распространенной причиной этого заболевания.

«Давным-давно я нарисовал молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты — и что же? На днях четверым ученым дали Нобелевскую премию за то, что они ухитрились описать эту самую молекулу!», — утверждал Сальвадор Дали в далеком 1962 г., подразумевая американских биологов Френсиса Крика, Джеймса Уотсона и Мориса Уилкинса, а также «слегка» ошибившись в количестве лауреатов. Но кто бы ни стоял за этим открытием, очевидно одно — выявление пространственной структуры ДНК совершило революцию в мире науки, приведя к множеству новых открытий. Без результатов изучения ДНК невозможно представить современную онкологию. Как было сказано в Нобелевской речи более 50 лет назад, определение структуры ДНК «открывает самые неожиданные возможности для разгадки механизма контроля и переноса генетической информации». Сегодня мы видим этому подтверждение: начиная с 1962 г., наибольшее количество Нобелевских премий в области физиологии и

медицины получают ученые за исследование, так или иначе связанные с изучением ДНК. Кроме того, один из лауреатов Нобелевской премии по химии Фредерик Сангер (Frederick Sanger) был удостоен награды дважды: в 1958 г. он получил ее за расшифровку структуры белка, а в 1980 г. разделил награду с Полом Бергом (Paul Berg) и Уолтером Гилбертом (Walter Gilbert) за фундаментальные исследования, связанные с изучением нуклеиновых кислот. В частности именно Ф. Сангер внес существенный вклад в установление первичной структуры РНК и ДНК. Предложенный им метод основан на ферментативном синтезе радиоактивной комплементарной последовательности с использованием в качестве матрицы изучаемого фрагмента однонитчатой ДНК.

Сегодня ДНК является центральной темой научных исследований в биофизике, биохимии и молекулярной биологии. Эта удивительная молекула скрывает в себе еще много секретов, которые нам предстоит узнать.



К сведению

Начиная с 1901 г. было вручено 172 Нобелевских премии по химии, из них 63 раза — только одному лауреату. Существенная доля премий в области химии присуждается биохимикам, в том числе изучавшим ДНК.

Интересно, что Нобелевская медаль по химии и физике выглядит одинаково. Как указано в официальном описании медали, она содержит изображение Природы в виде богини Иисиды, возникающей из облаков, держа в руках рог изобилия. Гений Науки, преклонив перед ней колени, сбрасывает покрывало с ее «холодного и строгого лица».

Источник: www.nobelprize.org

ПРЕСС-РЕЛИЗ



Открытия нобелевских лауреатов 2015 года: роль в онкологии

Открытия лауреатов Нобелевской премии 2015 года по химии Томаса Линдала, Азиза Санкара и Пола Модрича, посвященные исследованию механизмов репарации молекул ДНК, и ряд связанных с ним научных работ были использованы при разработке инновационных методов лечения онкологических заболеваний.

Препарат олапариб компании «АстраЗенека» был упомянут в официальном сообщении оргкомитета Нобелевской премии как один из примеров терапевтического подхода, направленного на ингибирование системы репарации ДНК в опухолевых клетках. Препарат воздействует на уязвимые этапы восстановления ДНК, вызывая гибель преимущественно опухолевых клеток.

Ирина Панарина, генеральный директор «АстраЗенека Украина»: «Мы очень рады тому, что ученым, совершившим открытие, заложившее основу для разработки препарата олапариб, была присвоена одна из наиболее престижных премий мира. За свою долгую историю компания «АстраЗенека» неоднократно сотрудничала с учеными, получившими впоследствии Нобелевскую премию. Это — дополнительное подтверждение тому, что компания сосредоточена на инновационных разработках и поиске самых современных методов лечения во благо пациентов. Сейчас мы работаем над тем, чтобы вслед за регистрацией в США и Европе олапариб стал доступен для украинских пациентов».

Нобелевский комитет отметил серьезный вклад лауреатов 2015 года в изучение механизмов репарации ДНК, заключающихся в способности поиска и исправления многочисленных повреждений, которые возникают в процессе жизнедеятельности клетки или в результате физических или химических воздействий. В начале 1970-х годов считалось, что ДНК является чрезвычайно стабильной молекулой, однако Томас Линдал продемонстрировал ее подверженность повреждениям. В свою очередь Азиз Санкар и Пол Модрич обнаружили механизмы, которые используются для восстановления ДНК.

Понимание того, как устроена репарация поврежденных цепочек в молекуле ДНК, оказало существенное влияние на изучение новых подходов к терапии онкологических заболеваний, в частности рака яичников с мутацией гена BRCA. Это заболевание занимает 7 место в мире среди всех видов злокачественных новообразований, диагностированных у женщин. Смертность от рака яичников стоит на 8 месте среди причин онкологической смертности женщин.

Частота мутации гена BRCA среди больных раком яичников превышает 15%. Эта мутация представляет собой наиболее частую причину нарушения механизма восстановления ДНК. Ученые пришли к выводу, что в опухолевых клетках с мутацией гена BRCA ряд механизмов восстановления ДНК выключен. Применение PARP-ингибиторов в терапии BRCA-ассоциированного рака яичников, в частности препарата олапариб, позволяет усилить нарушения процессов репарации и приводит к гибели опухолевой клетки.

Пресс-релиз подготовлен медицинским отделом «ООО АстраЗенека Украина» 937916,011 UA122015

Природа опухолей: новые воззрения

Оригинальную версию происхождения опухолей предложили астробиологи: профессор Пол Дэвис (Paul Davies) совместно с коллегой Чарльзом Лайнвеве-ром (Charles Lineweaver). Первая публикация на эту тему появилась еще в 2011 г. [1]. Дальнейшие исследования позволили авторам найти некоторые подтверждения своей необычной гипотезы. Сегодня она является последней из предложенных наукой теорий канцерогенеза, активно обсуждается и критикуется. Следует отметить, что исследовательские интересы П. Дэвиса и Ч. Лайнвевера преимущественно сосредоточены в области космологии, квантовой теории поля и астробиологии. Это междисциплинарное исследование стало результатом инициативы Национального института здравоохранения (NIH) по созданию физических научно-онкологических центров, призванных разрушить интеллектуальные барьеры между научными дисциплинами.

Новая теория бросает вызов представлению о том, что рак развивается в каждом организме de novo как результат серии случайных мутаций. Она опирается на факт, что канцерогенез фактически является организованным и систематизированным ответом на тот или иной фактор: хотя рак может быть спровоцирован разнообразными событиями, впоследствии он развивается более или менее предсказуемо.

Профессор П. Дэвис и его коллега предположили, что опухолевые клетки возникают не в результате мутаций, а вследствие перехода клетки в более примитивное состояние за счет восстановления активности «спящих» генов, некогда обеспечивавших жизнедеятельность одноклеточных организмов. Эукариотические клетки при переходе от колониального способа жизни к многоклеточным организмам сформировали так называемые гены клеточного сотрудничества, которые и обусловили развитие многоклеточных организмов

миллионы лет назад; нарушения в работе этих генов могут провоцировать развитие рака. Согласно новой теории, рак по своей сути — атавистическое состояние клеток. Оно возникает при генетических или эпигенетических нарушениях, когда восстанавливается доминирование предшествующего слоя древних генов, некогда контролировавших свободно связанные колонии частично дифференцированных клеток, по многим параметрам напоминавших опухолевые. Генетическая программа, приводящая к развитию рака, также задействована на ранних стадиях эмбриогенеза — связь эмбриональных генов и развития опухолей сегодня доказана.

Сравнительный геномный и филогенетический анализ клеток простейших (Metazoa), заднежутиковых (Opisthokonta) и многоклеточных эукариот должны помочь определить соответствующие гены и последовательность, в которой они развивались. В настоящее время проводятся исследования в этом направлении.

По мнению авторов, предложенная ими теория соответствует современному пониманию рака и объясняет тот парадоксальный факт, что клетки разных опухолей приобретают общие способности.

Таким образом, законы, по которым происходит развитие злокачественного новообразования, существенно отличаются от законов дарвиновской эволюции. Однако возникшие опухолевые клетки попадают под действие классических эволюционных законов. Многие ученые говорят о том, что природу опухолей следует рассматривать с позиций теории эволюции и с их учетом осуществлять поиск методов лечения.

Над этим вопросом работают эволюционные биологи из разных стран. Они указывают, что эволюция многоклеточных организмов, особенно обладающих большой продолжительностью жизни, диктовала необходимость приобретения механизмов подавления

опухолевого роста, которые действуют на уровне отдельных клеток, тканей, органов и их систем. Развитие опухоли также проходит ускоренный эволюционный путь с приобретением мутаций, которые позволяют злокачественным клеткам адаптироваться и успешно развиваться от первоначальной крошечной опухоли до метастатического заболевания. На поздних стадиях развития опухоли накопление мутаций происходит лавинообразно — это явление получило название «геномный хаос».

Процессы мутации и естественного отбора являются неотъемлемой частью эволюции раковых клеток на каждом шагу многоступенчатого процесса канцерогенеза. Так опухоль приобретает адаптивные мутации, осуществляет отбор клонов, наиболее подходящих для выживания в конкретных условиях, например, во время химиотерапии. Ученые предполагают, что рассмотрение опухолей с эволюционной и экологической точек зрения позволит создавать более рациональные терапевтические подходы, которые управляют путями эволюции опухоли с пользой для пациента [2].

В 2014 г. профессор Томас Бош (Thomas Bosch) из Кильского университета им. Кристиана Альбрехта (Германия) опубликовал результаты исследований, проведенных под его руководством. Немецкие ученые изучали стволовые клетки и регулирование роста тканей у примитивных многоклеточных. Специалисты выявили у них онкогены, а также описали случаи развития злокачественных опухолей у гидр (Hydra) [3]. Гидры являются одними из древнейших многоклеточных организмов, которые возникли около 550 млн лет назад. Впервые злокачественные опухоли были обнаружены у столь примитивных существ. Ученые установили, что опухоли развиваются только у полипов женского рода и по своим свойствам больше всего напоминают карциному яичников у женщин. Стволовые клетки



Пол Дэвис

гидры, настроенные на половую дифференциацию, накапливаются в избытке и не ликвидируются с помощью апоптоза. Как известно, нарушение механизма апоптоза является одной из основных причин развития опухолей и при онкологических заболеваниях человека. Исследователи также подтвердили инвазивные свойства опухолевых клеток: при пересадке в здоровый организм полипа у последнего начинает развиваться опухоль. Открытие немецких ученых придает эмпирический вес теории происхождения рака, предложенной профессором П. Дэвисом.

Таким образом, в последние годы наблюдается существенная активизация междисциплинарных исследований в области изучения природы канцерогенеза и способов преодоления онкологических заболеваний. Онкологическая наука становится все более объемной, вовлекая в исследования специалистов из разных областей науки.

Источники:

1. P. Davies, C. Lineweaver. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors// Physical Biology, V.8, 2011
2. M. Casas-Selves, J. DeGregori. How cancer shapes evolution, and how evolution shapes cancer// Evolution (NY), 2011.
3. T. Domazet-Lošo, A. Klimovich, B. Anokhin, F. Anton-Erxleben, M. J. Hamm, C. Lange & T. Bosch. Naturally occurring tumours in the basal metazoan Hydra // Nature Communications, 2014.

Подготовила Катерина Котенко

