

УДК 54(092.4)

Л. Е. Захарова, 1 курс, лечебный факультет  
ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия  
Кафедра химии

Научные руководители: к.х.н., доц. Н. П. Лопина, к.б.н., доц. Г. Е. Бордина  
**РЕПАРАЦИЯ ДНК. НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО ХИМИИ 2015 ГОДА**

**Цель исследования:** показать значимость открытий ученых, получивших Нобелевскую премию по химии в 2015 году.

7 октября были объявлены лауреаты Нобелевской премии по химии 2015 года. Ими стали британец шведского происхождения Томас Линдаль, американец Пол Модрич и американец турецкого происхождения АзизСанджар. Нобелевский комитет отметил вклад этих ученых в исследование механизмов восстановления (репарации) ДНК — важной внутриклеточной системы, нацеленной на поиск и исправление многочисленных повреждений, возникающих при нормальной репликации ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов. Нарушение работы этой системы связано с целым рядом тяжелых наследственных болезней, да и вообще, без нее сложные формы жизни вряд ли бы могли существовать.



Курить вредно, дышать вредно, жить вредно. Говорят, что каждая минута приближает нас к смерти. С точки зрения биохимика это не просто тривиальная фраза. ДНК всех живых организмов постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов. Какие-то из них приходят извне — тот же ультрафиолет, радиация, тысячи химически активных веществ в нашей пище. Но гораздо важнее факторы внутренние, которых мы не можем избежать в принципе. Главных таких факторов три. Во-первых, весь наш обмен веществ основан на кислородном дыхании. Митохондрии — клеточные органеллы, в которых кислород используется для производства АТФ, «энергетической валюты» наших клеток, — работают не с абсолютной эффективностью, и промежуточные активные формы кислорода утекают из них и способны повреждать ДНК. Во-вторых, как известно, мы в среднем на 60% состоим из воды, которая, в общем, тоже очень активное соединение и постоянно гидролизует ДНК. Наконец, еще одним важным источником повреждений в ДНК служат ошибки ферментов, которые ее копируют, — ДНК-полимераза. Количество неверно включенных нуклеотидов составляет около 300 000 на каждое клеточное деление.

Наглядно представить себе масштаб проблемы позволяет несложный пересчет. Если вообразить ДНК одной человеческой клетки в виде Транссибирской магистрали и свести вместе оценочные величины для всех известных видов повреждений, то получится, что количество повреждений, возникающих каждый день в ДНК каждой клетки человека,

соответствует одной поломке на каждые 100 метров Транссиба. Не каждый организм был бы способен выжить при такой нагрузке. В том, что мы до сих пор живы, заслуга репарации ДНК.

Томас Линдаль и эксцизионная репарация оснований. Томас Линдаль — гражданин Швеции. Родился в 1983 г. в Стокгольме (Швеция). Получил степень доктора философии в Каролинском Институте (Стокгольм, Швеция). Профессор медицинской и физиологической химии Гетеборгского Университета (Швеция) в 1978-1982 гг. Почетный руководитель группы в Институте Френсиса Крика и почетный директор исследования онкологии в Лаборатории Клэр-Холл.

Томас Линдаль первым показал, что ДНК чрезвычайно подвержена различным повреждениям. Если бы она не исправлялась, то развитие жизни на Земле было бы невозможным. Это привело Линдаля к открытию механизма эксцизионной репарации, которая вырезает поврежденные участки и заменяет их нормальными. Поврежденное основание, при таком методе репарации, узнается одним из ферментов, относящимся к классу ДНК-гликозилаз, которые выщепляют его из ДНК. После этого фермент АП-эндонуклеаза разрывает ДНК рядом с повреждением, ДНК-полимераза встраивает один (так называемая «короткозаплаточная репарация») или несколько нуклеотидов («длиннозаплаточная репарация») — в зависимости от вида участвующей ДНК-полимеразы, и репарация завершается ДНК-лигазой. В процессе эксцизионной репарации оснований участвуют еще несколько белков, но они играют вспомогательную роль.

Пол Модрич и репарация гетеродуплексов (мисматч-репарация). Пол Модрич — гражданин США. Родился в 1946 г. Получил степень доктора философии Стэнфордского Университета (США) в 1973 г. Исследователь в Медицинском Институте Ховарда Хьюса и профессор биохимии в Медицинской Школе при Университете Дьюка (США).

Пол Модрич нашел способ, с помощью которого клетки исправляют ошибки в ДНК в процессе деления. Этот механизм — репарация ошибочно спаренных оснований — актуален, когда в одной цепи из двухцепочечной ДНК пропущено основание, а в другой — нет. Он уменьшает частоту ошибок в ДНК примерно в тысячу раз. В начале репарации димер белка MutS узнает неправильную пару нуклеотидов, а белок MutH — полуметилированный участок -GATC-. Затем MutH вносит разрыв в неметилированную цепь, которая считается дочерней, и участок ДНК вплоть до неправильной пары удаляется и синтезируется вновь.

Азиз Санджар и эксцизионная репарация нуклеотидов. Азиз Санджар — гражданин США и Турции. Родился в 1946 г. в г. Савур, Турция. Степень доктора философии получил в 1977 г. в Техасском Университете в Далласе (США). Профессор биохимии и биофизики Медицинской Школы при Университете Северной Каролины в Чапел-Хилл (США).

Азиз Санджар обнаружил другой механизм — вырезание нуклеотидов. Клетки используют этот механизм для восстановления повреждений, наносимых ультрафиолетовым излучением (например, нашего Солнца). При нарушениях этого механизма может развиваться рак кожи.

Под действием ультрафиолета соседние тимины в одной цепочке ДНК образуют ковалентную связь друг с другом. Водородная связь между двумя цепочками ДНК в месте комплементарного взаимодействия тимина и аденина второй цепочки рвется. Это приводит к дальнейшим ошибкам при удвоении ДНК. Отсоединить один тимин от другого сложно, поэтому фермент эксцинуклеаза вырезает 12 нуклеотидов, в том числе тимины, ДНК-полимераза вставляет нужную последовательность нуклеотидов, а ДНК-лигаза сшивает отрезки одной цепи ДНК.

**Выводы:** работы этих ученых чрезвычайно продвинули медицину как науку, помогли понять более полно механизмы старения, возникновения и развития онкозаболеваний и целого ряда заболеваний наследственных.

## Литература

1. [http://elementy.ru/novosti\\_nauki/432590/Nobelevskaya\\_premiya\\_po\\_khimii\\_2015](http://elementy.ru/novosti_nauki/432590/Nobelevskaya_premiya_po_khimii_2015)
2. <http://www.planet-nwes.ru/nazvany-laureaty-nobelevskoj-premii-po-himii/>
3. <http://biomolecula.ru/content/1757>
4. [http://www.nanometer.ru/2015/10/09/dnk\\_465744.html](http://www.nanometer.ru/2015/10/09/dnk_465744.html)
5. Спивак И. М. Экология. Повреждение и репарация ДНК: учебное пособие [Текст] // Эксцизионная репарация ДНК. — 2006. -С.26-39.
6. Страйер Л. Биохимия: В 3-х т. Т.3 [Текст] // Нарушение нормальной репарации ДНК 1985. — С.35-39.