

ХРОНІКА

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКЕ «ГЕНОМИКА И БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ» (29 ноября – 3 декабря 2010 г., Россия)

С 29 ноября по 3 декабря 2010 г. на базе пансионата "Звенигородский" Российской академии наук состоялась IV Международная школа молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика и биология клетки».

Звенигородская школа молодых ученых зародилась в 70-е годы 20 века и называлась «Молекулярная биология». В 90-е годы школа не проводилась и была возрождена в 2004 году под руководством, профессора, доктора биологических наук, заведующей отделом молекулярных основ генетики человека Института молекулярной генетики РАН С.А. Лимборской. В настоящее время Школа проводится каждые два года и символом ее с 2010 г объявлена крылатая лошадь.

В 2010 г. Звенигородская школа прошла при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, Российского Фонда Фундаментальных исследований, Благотворительного Фонда «Будущее молекулярной генетики» и компании «Applied Biosystems».

Участие в Школе 2010 приняли 200 молодых ученых из России, Украины, Армении, Казахстана, Латвии, Молдовы, Беларуси. На двух молодежных семинарах было представлено 12 устных докладов и 129 постерных сообщений.

Перед участниками школы выступили с лекциями 19 ведущих ученых в области молекулярной биологии из России и других стран.

Работа Школы началась с доклада д.б.н., профессора О.Л. Серова (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) «Простота и сложность перепрограммирования геномов соматических клеток». Недавние феноменальные достижения в клонировании млекопитающих открыли новые перспективы в исследованиях одной из фундаментальных проблем развития, такой как обратимость дифференцировки и возможность восстановления потенций или репрограммирования генома дифференцированной клетки. Эти успехи явились толчком к появлению смелых проектов по практическому применению клонирования в селекции животных и в медицине. Однако по мере изучения молекулярных механизмов поведения трансплантированных ядер дифференцированных клеток в цитоплазме ооцита стало очевидным, что процесс репрограммирования многоступенчатый и зачастую несовершенен, что приводит к остановке развития или низкому уровню рождаемости клонированных животных (не более 2 %). Более того, родившиеся клонированные животные несут целый спектр отклонений от нормального развития. Эти факты указывают на то, что все клонированные животные имеют пониженную жизнеспособность и, что очень важно, наблюдается вариабельность между клонированными индивидуумами вопреки их ожидаемому генотипическому сходству.

Д.б.н., профессор А.В. Гудков (Roswell Park Cancer Institute, USA) в лекции «Воспаление и рак: непростые механизмы родства» рассказал о предложенном их коллективом подходе, позволяющем защитить стволовые клетки от облучения при терапии рака. Как оказалось, выключение апоптоза в клетках опухоли и подавление гибели клетки, вызываемое паразитами, сходно и связано с изменением регуляции транскрипционных факторов p53 (деактивация) и NFκB (сверхактивность). При облучении клетки опухолей погибают не по механизму классического апоптоза, а вследствие некроза. Однако соседние клетки, особенно стволовые, при терапии рака массово гибнут по пути апоптоза.

Чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией биокатализа Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН) А.Г. Габибов представил вниманию участников Школы доклад на тему «Процессинг аутоантигенов. Механизмы и потенциальные терапевтические приложения».

ХРОНИКА

В настоящее время доказано существование природной ферментативной активности антител. Такие каталитические антитела называют абзимами. Абзимы, как и ферменты, имеют уникальное свойство создавать «молекулярные отпечатки» по принципу комплементарности. Оба этих свойства позволяет осуществлять дизайн *de novo* биокатализаторов с заранее заданными свойствами.

На сегодня удалось создать антитела-ферменты с ацетилхолинэстеразной, протеазной и бета-лактамазной активностями. Продемонстрировано специфическое взаимодействие искусственных протеазы и ацетилхолинэстеразы с аналогами фосфорорганических отравляющих веществ.

Д.б.н. С. Корнеев (Sussex Centre for Neuroscience, University of Sussex, UK) прочитал лекцию «Периферический транспорт РНК в нейронах и пластичность». В связи с тем, что эукариотические транскрипция и трансляция пространственно разделены, эукариотические мРНК должны быть выведены из ядра в цитоплазму. Зрелые мРНК распознаются по наличию модификаций и покидают ядро через ядерные поры, в цитоплазме мРНК образует нуклеопротеидные комплексы – информосомы, в составе которых транспортируется к рибосомам. Лектор рассказал о молекулярных механизмах транспорта мРНК в дендритах, в которых особую роль играют некодирующие РНК.

Д.б.н. С.М. Деев (ИБХ РАН) в докладе «Гибридные наноконструкции для диагностики и терапии рака» рассказал участникам Школы-2010 о развитии тераностики – науки, изучающей группу соединений для диагностических и терапевтических целей.

В лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН уже около 10 лет работают над созданием генноинженерных антител для нацеленного воздействия на клетки-мишени. За основу взят принцип «магической пули», впервые сформулированный немецким врачом и бактериологом Паулем Эрлихом, который в 1908 году за это получил Нобелевскую премию. Учёный предлагал снабжать лекарства направляющей молекулой, что позволяло бы избирательно воздействовать на очаг болезни (например, опухоль), не повреждая здоровые ткани. Развивая идею «магической пули», ученые из ИБХ РАН создали соединения из взаимодополняющих блоков, основу конструируемого модуля составили фермент – барназа и её природный ингибитор – белок барстар. К барназе прикрепляется один элемент запрограммированного соединения (например, нацеливающее антитело), а к барстару – другой. В качестве «прицепа» могут выступать флуоресцентные белки, квантовые точки, биологические токсины, наночастицы золота и т. д.

PhD Инга Прокопенко (University of Oxford, UK) в докладе «Диабет второго типа: успехи и загадки генетики человека» представила результаты международного проекта MAGIC consortium (Meta-analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium). Исследуя генетику уровня глюкозы крови у более чем 36 тысяч здоровых людей из стран Европы, учёным удалось идентифицировать ген *MTNR1B*, связанный с повышенным уровнем глюкозы крови, а также с существенной степенью риска диабета типа 2. Данный ген кодирует рецептор мелатонина *1B*, который, как давно известно, составляет основу регуляции циркадного ритма.

Доклад PhD Г.Л. Дианова (Department of Oncology, University of Oxford, UK) «Роль посттрансляционной модификации белков в регуляции репарации ДНК и стабильности генома» был посвящен эксцизионной репарации ДНК путем удаления поврежденных азотистых оснований (BER). BER является главной системой репарации ДНК в клетках млекопитающих, которая защищает геномную ДНК от повреждений алкилирующими агентами и эндогенными генотоксическими соединениями. Группа ученых под руководством Г.Л. Дианова занимается изучением белков, которые вовлечены в регуляцию репарации ДНК, поврежденной ионизирующим излучением, а также взаимосвязи системы BER с развитием различных заболеваний, в частности рака.

Профессор Борис Животовский (Karolinska Institute, Sweden) всемирно известный исследователь апоптоза, прочитал лекцию «Митохондрия как цель для химиотерапии». Митохондрии – это жизненно важные органеллы любого животного и растения. Они снабжают клетки энергией и осуществляют обмен веществ внутри нее. Поврежденная митохондрия может вызвать запрограммированную смерть клетки, названную апоптозом. Вместе с тем, практически во всех раковых клетках через целый каскад клеточных механизмов наблюдается увеличение устойчивости митохондрий к индукции апоптоза. В связи с этим активация митохондриального пути апоптоза в клетках опухолей представляет интерес при поиске новых противораковых лекарств.

ХРОНИКА

Чл.-корр. РАН С.В. Разин (Институт биологии гена РАН) представил доклад «Регуляция экспрессии генов в функциональных доменах эукариотического генома». Основная особенность систем регуляции экспрессии генов в эукариотической клетке связана с тем, что мишенью для регуляторных сигналов транскрипции является ДНК, упакованная в хроматин. Это значительно расширяет возможности избирательной активации генов. Регуляция транскрипции осуществляется на двух основных уровнях: активация хроматинового домена и активация собственно промотора, условием которой часто является удаление либо перемещение расположенных на промоторе нуклеосом. В докладе рассматривались молекулярные механизмы активации хроматиновых доменов и индивидуальных промоторов.

Д.б.н., профессор В.Л. Карпов (Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва) в докладе «Протеасома – разрушать, чтобы жить» рассказал о высокомолекулярном белковом комплексе – протеасоме, выполняющей протеолитические функции в клетке. Эффективная регуляция не только количества, но и функции многих белков зависит и от процессов, связанных с деградацией. Протеолиз в лизосомах – процесс неспецифический. У высших эукариот лизосомы разрушают только белки, связанные с мембранами, а также чужеродные, захваченные во время эндоцитоза, например, вирусные или бактериальные. В это же время протеасомы найдены в клетках как самых примитивных, так и высших эукариот, причем и в ядре, и в цитоплазме. У млекопитающих до 90% клеточных белков подвергается гидролизу в полости протеасомы. Объект протеолиза распознается с помощью системы убиквитинирования.

Д.м.н., главный научный сотрудник Института биологии гена РАН А.Д. Альштейн (Москва) прочитал лекцию «Проблема происхождения генетического кода». Анатолий Давидович сформулировал собственную версию зарождения жизни, названную гипотезой прогенов. Она постулирует, что первой генетической системой был один ген – цепочка одонитевой ДНК и фермент, который этот ген кодирует. Фермент способствует воспроизводству генетической системы. Ген же собирается не из одиночных нуклеотидов, как в гипотезе РНК-мира, а из прогенов – триплетов нуклеотидов с хвостиком в виде аминокислоты. Этот проген, собственно, и решает проблему генетического кода – соответствия тройки нуклеотидов определенной аминокислоте. А структура прогена позволяет синтезировать одновременно как полинуклеотид (ДНК), так и полипептид (фермент).

Д-р Ю.Б. Шварц (Umea University, Sweden) в докладе «Молекулярные механизмы эпигенетической регуляции экспрессии генома» сообщил о двух группах белков – регуляторов экспрессии генов: поликомб (PcG), группа репрессоров и триторакс (trxG), группа транскрипционных активаторов. Таким образом, PcG и trxG комплексы формируют бинарный эпигенетический переключатель экспрессии генов. Эти белки впервые были идентифицированы в исследованиях *Drosophila*. Нох генов, которые определяют характеристики сегментов, вдоль передне-задней оси развивающихся мух. Функциональные аналоги практически всех *Drosophila* PcG и trxG белков присутствуют у млекопитающих, включая и человека. Как и любые факторы, влияющие на активность генов, PcG и trxG могут быть причиной возникновения различных заболеваний, в частности онкологических.

В лаборатории под руководством Ю.Б. Шварца изучают молекулярные механизмы регуляции генов комплексами PcG и trxG.

В докладе д.б.н., профессора Б.С. Народицкого и к.б.н. М. Шмарова (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва) «Рекомбинантные вирусы и их применение для генной терапии и генетической вакцинации» рассматривались основные характеристики, способы создания и перспективы применения в медицине рекомбинантных вирусных наноструктур (РВН) на основе аденовирусов, которые получили название РАВН (рекомбинантные аденовирусные наноструктуры). Угроза появления в природе новых штаммов вируса гриппа, обладающих способностью вызывать эпидемии и пандемии, требует создания технологий оперативного реагирования и выпуска вакцин, эффективных против конкретного штамма возбудителя. Традиционные технологии не позволяют наладить выпуск вакцин на начальных этапах эпидемий, когда они наиболее эффективны. Создание же генетических вакцин на основе рекомбинантных аденовирусов позволит поддерживать статус высокой готовности против любых комбинаций штаммов в природе.

Д.х.н., профессор, чл.-корр. РАН Е.В. Гришин (ИБХ РАН, Москва) в докладе «Структурное и функциональное разнообразие природных ядов» представил результаты исследований полипептидных компонентов яда пауков. Было установлено, что отдельный яд содержит около десяти различных семейств токсиноподобных полипептидов. Данные полипептиды обладают уникальной спо-

ХРОНИКА

способностью селективно воздействовать на важнейшие рецепторные системы мембраны нейрональных клеток и могут различать функционально подобные клеточные мишени, что делает их весьма привлекательными для научных исследований и создания лекарственных препаратов.

Д.б.н. Д.А. Крамеров (лаборатория эволюции геномов эукариот, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН) представил доклад на тему «Короткие ретропозоны (SINE) в геномах эукариот». По геномам млекопитающих и многих других эукариот разбросано огромное число (105-106) копий повторяющихся последовательностей ДНК, именуемых короткими ретропозонами, или SINE. Их длина не превышает 500 п.н. Установлено, что количество транскриптов SINE увеличивается при различных клеточных стрессах. Более того, выявлено, что SINE выполняют определенные функции в изменении генной экспрессии, локализации мРНК, выступают в качестве мобильных Pol II промоторов.

Г.Н. Ениколопов (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) представил доклад «Стволовые клетки мозга: новая модель нейрогенеза» Нейральные стволовые клетки постоянно продуцируют новые нейроны во взрослом мозге. Хотя функциональная роль взрослого нейрогенеза до сих пор не ясна, увеличивающееся число данных указывает на возможную роль новых нейронов гиппокампа в научении, памяти и эмоциях. В докладе обсуждался дифференцировочный каскад во взрослом мозге и нейрогенные мишени антидепрессантов.

Д.б.н., профессор М.С. Гельфанд (Институт проблем передачи информации РАН, Москва) прочитал лекцию «Эволюция экзон-интронной структуры и альтернативного сплайсинга». Изучение альтернативного сплайсинга имеет большое практическое и клиническое значение, так как экспрессия различных изоформ белка зависит от ткани и стадии развития клетки. Мутации в районе сайтов сплайсинга и регуляторных сайтах могут вызывать наследственные или онкологические заболевания. Изучение альтернативного сплайсинга является сложной задачей, для решения которой идет интенсивный поиск методов. Генфальдом и соавторами разработан вариант сплайсированного выравнивания Pro-Gen, позволяющий проводить попарное сравнение геномных последовательностей на уровне белков и предсказывать экзон-интронную структуру генов высших эукариот.

PhD П.Б. Натальин (Applied Biosystems International, Inc) ознакомил участников Школы 2010 с новыми методами и приборами в области секвенирования геномов организмов. Особое внимание в докладе было уделено принципам эмульсионного секвенирования, SOLID system и Ion Torrent.

На постерной секции были представлены работы по следующим направлениям: молекулярная генетика человека (поиск-генов кандидатов, сцепленных с различными заболеваниями, изучение молекулярно-генетических аспектов развития заболеваний с целью поиска новых методов лечения), молекулярная генетика растений и животных, фундаментальные вопросы молекулярной генетики (экспрессия генов, анализ структуры генов, изучение ретротранспозонов, малых РНК и др.).

Харьковский национальный аграрный университет им. В.В. Докучаева в Звенигородской школе представляли аспирант кафедры экологии и биотехнологии Ю.Н. Дугарь и соискатель Г.Е. Акинина (научный руководитель к.б.н., доцент В.Н. Попов). Работа Г.Е. Акининой на тему «Разнообразие микросателлитной ДНК в сортах нута разных стран мира» была отмечена жюри и вошла в шестерку лучших постерных сообщений.

Необходимо отметить высокий уровень организации Звенигородской школы молодых ученых, креативный подход к проведению молодежных семинаров и постерных секций, радушный прием. Отдельно хочется поблагодарить уважаемое жюри за конструктивную критику работ молодых ученых.

Дополнительную информацию о проведении школы можно прочитать на сайте www.img.ras.ru.

© 2011 г. Г. Е. Акинина, Ю. Н. Дугарь