

РЕПАРАЦИЯ ДНК КАК КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА И ПРЕОДОЛЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА (ОТ РЕДАКТОРА-СОСТАВИТЕЛЯ)

DOI: 10.31857/S0026898421020105

В данном выпуске журнала представлены обзорные и экспериментальные статьи российских ученых, ведущих исследования механизмов репарации ДНК и их роли в обеспечении стабильности генома и преодолении болезней. ДНК всех организмов постоянно повреждается эндогенными и экзогенными факторами. Механизмы репарации осуществляют исправление повреждений ДНК и обеспечивают сохранение генетической информации. Важнейшим эндогенным фактором, приводящим к повреждениям ДНК, являются активные формы кислорода, образующиеся в живой клетке как продукты нормального метаболизма кислорода, а также при ионизирующей радиации. Эти метаболиты могут повреждать ДНК, белки и другие органические соединения в живых клетках. К экзогенным источникам относятся ионизирующее и ультрафиолетовое излучения, канцерогенные соединения, такие как продукты неполного сгорания топлива, продукты табакокурения и экологические токсины. Неуклонный рост таких воздействий приводит к увеличению частоты онкологических и нейродегенеративных заболеваний и к преждевременному старению.

В процессе эволюции возникло несколько частично перекрывающихся систем, которые исправляют большинство изменений в генетических “текстах” клеток, устраняя повреждения в ДНК. К таким механизмам относятся прямая репарация, эксцизионная репарация оснований, эксцизионная репарация нуклеотидов, репарация двойных разрывов в ДНК (гомологичная рекомбинация и негомологичное соединение концов ДНК), механизм удаления ошибок, возникающих в ДНК в процессе репликации (mismatch repair). В статьях этого выпуска журнала рассмотрены механизмы работы некоторых из этих систем и способы их регуляции, а также репликативный синтез ДНК на матрицах, содержащих повреждения. К настоящему времени установлено, что работа некоторых систем репарации ДНК взаимосвязана и это обеспечивает их дополнительную эффективность. Кроме того, в

клетке существует универсальная регуляция активности этих систем с помощью поли(АДФ-рибозил)ирования белков и ДНК, катализируемого ферментами семейства поли(АДФ-рибозо)полимераз (PARP), а именно PARP1 и PARP2. PARP1 и PARP2 катализируют синтез “третьей нуклеиновой кислоты” – поли(АДФ-рибозы (PAR)). Система PARP – ключевая для регуляции процессов репарации и организации комплексов репарации ДНК на уровне хроматина. Одним из важнейших открытий последних лет стало установление роли в регуляции процессов репарации ДНК ядерных РНК-связывающих белков, содержащих участки неупорядоченной структуры, которые взаимодействуют с поли(АДФ-рибозой), и следует ожидать, что новые открытия роли РНК/PAR-связывающих белков в этих процессах не заставят себя ждать.

Исследование механизмов репарации, репликации ДНК, а также регуляции этих процессов – передовой фронт развития мировой науки. За открытие механизмов репарации ДНК была присуждена Нобелевская премия по химии в 2015 году Томасу Линдаллу, Полу Модричу и Азизу Санкару. Эта область молекулярной биологии напрямую связана как с поиском путей выживания организмов, так и с разработкой наиболее оптимальных способов лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний человека. При лечении онкозаболеваний используются препараты, направленно повреждающие ДНК. К числу широко применяемых воздействий относится также ионизирующая радиация. Терапевтический эффект таких воздействий зависит от эффективности систем репарации ДНК, поскольку системы репарации удаляют повреждения из ДНК, что ослабляет действие химиотерапевтических препаратов и радиотерапии. В связи с этим исследование систем репарации ДНК и определение их статуса в клетках здоровых и больных людей, а также разработка ингибиторов систем репарации ДНК в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов имеют большую медицинскую значимость.

Исследование механизмов репарации ДНК, а также практических аспектов, связанных с разработкой ингибиторов и активаторов этих систем, очень успешно развивается в целом ряде научно-исследовательских организаций России, и интерес к этим исследованиям постоянно нарастает. В том числе это направление исследований – одно из магистральных в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Ста-

ть и обзоры данного выпуска, написанные ведущими российскими учеными, позволят читателям ознакомиться с самыми последними достижениями и наиболее актуальными проблемами в изучении процессов репарации и репликации поврежденной ДНК.

© 2021 г. О.И. Лаврик