

Механизмы, управляющие стрессом

Специалисты предостерегают, что год от года число людей, впадающих в депрессивное состояние, будет увеличиваться. Потому поиски вариантов, способных приостановить процесс и, более того, избавить человека и человечество от недуга, ведутся во многих научных коллективах.

В Институте цитологии и генетики СО РАН в лаборатории функциональной нейробиологии выяснили, какие гены, точнее их экспрессия (увеличение количества белка, кодируемого геном) в головном мозге способна повысить устойчивость к формированию психопатологии в условиях стресса.



— Нас заинтриговало, почему часть индивидов в трудных жизненных ситуациях, под действием стресса, впадает в депрессивное состояние, а другая, более стойкая к ударам судьбы, выходит без поражения, — говорит заведующий лабораторией профессор Н.Н. Дыгало. — Ясно, что это может быть связано с особенностями экспрессии определенных генов в специфических областях головного мозга, отвечающих за реакции организма при стрессе. Особая роль в реакциях на стресс, впрочем, как и, например, в процессах запоминания, возобновления нервных клеток взамен утраченных, принадлежит гиппокампу. Эта структура мозга напоминает по чертотанию морского конька, что и определило его название. Нервные клетки в ходе жизни в зависимости от обстоятельств меняют морфологию, функции, при остром стрессе некоторые из них гибнут... и особенно интенсивно именно в гиппокампе.

— Прямо катастрофа какая-то. И с чем же мы, люди, подвергаясь постоянному стрессу, останаемся?

— В головном мозге очень приличный запас — примерно 100 миллиардов клеток! При том действуют компенсаторные и защитные механизмы — в самом схематичном виде это можно представить так. При стрессе активируются белки апоптоза, способствующие самоуничтожению клеток. Им противодействуют антиапоптозные белки, защищающие нейроны. Баланс этих противоположных влияний и определяет судьбу клетки, а с нею, как мы выяснили, и психоэмоциональные последствия стресса для организма. Оказалось, что если у лабораторного животного при стрессе резко повышалась в гиппокампе экспрессия одного из антиапоптозных белков, то у такой особи не развивалось депрессивноподобное состояние. Иными словами, такие животные устойчивы к стрессу. В то же время у их сородичей, у которых экспрессия этого гена по неясным пока причинам не повышалась, под влиянием стресса формировались типичные симптомы депрессии. Лабораторные животные, конечно же, не человек, особенно когда дело касается психоэмоциональной сферы, однако по системам жизни и смерти клеток общность распространяется не только на млекопитающих, но и, например, на такой ныне популярный биологический объект, как нематода, состоящая всего-то из 989 клеток. У нематоды также есть похожий белок, который защищает их клетки от гибели.

— Естественный вопрос: каких нас больше — устойчивых или неустойчивых к стрессу?

— К счастью, на настоящий момент преобладают всё-таки устойчивые. Но жизнь столь стремительна, а с ускорением бега времени появляется всё больше стрессирующих факторов.

— Работа ваша фундаментальная, но наверняка думаете о том, как помочь людям?

— Это в подсознании каждого исследователя. Разумеется, когда сумеем понять ключевые молекулярно-генетические последствие действия стресса на организм, а процесс это непростой, выявить среди них защитные — антистрессорные системы, подобные антиапоптозному белку, придет черед и поиска путей обеспечения устойчивости человека к стрессу. Некоторые вопросы, необходимые для решения этой проблемы, очевидны уже сейчас. Например, можно ли каким-либо образом активировать экспрес-

сию защитного гена в мозге чувствительных к стрессу индивидов? Почему у одних, устойчивых, ген при стрессе активируется, а предрасположенных к развитию индуцированной стрессом патологии — нет? Эти вопросы являются частью современной формулировки проблемы, решению которой посвящены усилия лаборатории в течение многих лет, а именно: как и под влиянием каких факторов, наследственная информация, заложенная в генах, полученных организмом от родителей, превращается в его свойства, в том числе и определяющие психическое здоровье.

У нашего интереса к этой, пожалуй, одной из ключевых проблем современной биологии, имеются истоки, предопределенные самой логикой создания Новосибирского Академгородка. Наша лаборатория центральной регуляции нейроэндокринных функций, созданная в 1967 году доктором медицинских наук Евгением Владимировичем Науменко в Институте физиологии, в начале 70-х по предложению академика Дмитрия Константиновича Беляева вошла в состав возглавляемого им Института цитологии и генетики СО АН СССР.

— Николай Николаевич, вы — имею в виду весь коллектив — никогда не пожалели, что променяли медицину на цитологию и генетику?

— В ИЦиГ лабораторию включилась в развитие учения Д.К. Беляева о дестабилизирующем отборе. Ключевая роль в теории ДК принадлежит идее снижения стрессорной нейрорегуляторной реактивности диких животных в ходе селекции на доместикационный тип поведения в среде, созданной для них человеком. Известно, что совсем дикое животное в неволе практически не приносит потомства. То есть репродуктивные функции при стрессе блокируются, и чтобы интродуцировать диких животных в доместикационную среду, требуется снизить их стрессорную реактивность. Наши исследования помогли выяснить нейрорегуляторные процессы доместикации. В те времена генетика и физиология почти не соприкасались, не взаимодействовали, каждая из них шла своим путем. Генетика занималась наследованием признаков организма, физиология — регуляцией систем, обеспечением гомеостаза. Объединение наук оказалось плодотворным как для теории ДК, так и для развития наших исследований. Поэтому предложение академика Беляева было судьбоносным для нас, его идеи — революционными. Сейчас уже никому не надо доказывать, что организм — единое целое. Вся физиология, стрессорные, гормональные, психоэмоциональные проявления базируются на наследственной основе, но и функция генов, их экспрессия также зависят от нейрогуморальных и других физиологических регуляторов, например, даже таких как нервные импульсы. Наука не стоит на месте, с прогрессом области знания, которой мы занимались и продолжаем заниматься, стало ясно, что сейчас эту область, как и лабораторию, следует называть функциональной нейрогенетикой.

— И всё-таки, что может быть причиной активации гена у одних и отсутствия её у других индивидов? Наследственность? Условия жизни?

— Сформулированную вами классическую дилемму «nature or nurture» («природа или воспитание»), обозначающую также в терминах «взаимодействие генотип-среда» в настоящее время разрешают признанием реализации наследственных свойств развивающегося организма в ходе онтогенеза под влиянием факторов среды и во взаимодействии с ними. Для более конкретного ответа требуются специальные исследования этого совсем недавно обнаруженного нами механизма устойчивости к стрессу.

Наряду с наследственными особенностями, зафиксированными в последовательно-стах нуклеотидов в ДНК, важнейшим процессом, определяющим свойства и функции зрелого организма, является так называемое «программирование» в ранние критические сроки онтогенеза. Наша лаборатория одной из первых среди коллег начала в свое время развивать это весьма популярное сейчас направление. Хотя механизмы этого программирования ещё нуждаются в исследовании, суть его проста — если некий фактор (стресс, гормон, и т.д.) действует или, наоборот, не действует в критический период развития, то это необратимо влияет на формирование организма и его свойства на всю последующую жизнь. Например, действие на мать во время беременности сильных стрессоров, недостатка питания предрасполагает её детей к развитию уже в зрелом возрасте метаболического синдрома, гипертензии, психоэмоциональных расстройств. Удиви-

тельно, но даже такие обычные различия условий раннего развития, как хорошая и не очень забота со стороны матери, приводят к выраженным различиям психоэмоциональных реакций потомков, как экспериментальных животных, так и людей.

— Эти длительные изменения у потомков также имеют генетическую основу?

— Не в самой последовательности ДНК. Важно как она модифицирована и уложена в комплексе с белками хроматина, образующими с нею хромосому. Этот так называемый эпигенетический механизм роднит онтогенетическое программирование с долговременной памятью. Когда вы что-то запоминаете, в определённой части нейронов осуществляется подобная модификация. В результате происходят изменения в экспрессии генов, образуются специфические связи между разными нервными клетками, формируется морфо-функциональная основа памятного следа.

Эпигенетические процессы привлекают всё большее внимание исследователей и совершенно заслуженно. Действительно, давайте сопоставим. Сто миллиардов клеток — мощный нейроблок головного мозга. А генов у человека всего где-то 25 тысяч. Очень сложно записать в геноме инструкцию на каждую клетку. Чтобы наладить высшую нервную деятельность, вступают в действие регуляторные связи между клетками. Осуществляется сложный молекулярно-генетический процесс. У каждой из клеток ведь свои функции. Одни отвечают за процесс памяти, другие — за наши эмоции и т.д. Нарушение этих процессов в результате генетических дефектов или при неблагоприятных условиях раннего развития предрасполагают индивида к патологии, в том числе и путем снижения его устойчивости к развитию индуцированной стрессом депрессии.

— Однако для борьбы с депрессией, по счастью, уже есть медикаментозные средства!

— Проблема поиска путей коррекции депрессивного состояния, которое наступает в случае перенесенных стрессов, волнует весь мир. Лекарство от них — антидепрессанты, но они более-менее эффективны

лишь примерно для трети пациентов, а у некоторых больных вызывают резко негативные последствия. Поэтому нужны безопасные и эффективные способы, новые мишени для терапевтического воздействия на психопатологию. Для этого может подойти белок, найденный нами. Логика простая. Если удастся найти способ активизировать экспрессию этого белка, иными словами, процессы, которые дополнительно повышают устойчивость организма к стрессу, то получим средство, способное предотвращать еще какую-то часть случаев патологического развития депрессии.

— Николай Николаевич, а скажите, условия жизни, благоприятные обстоятельства могут поправить, скажем так, негатив раннего онтогенеза?

— Наша задача — выявить факторы, которые предрасполагают к развитию нежелательных признаков, но также и возможные способы коррекции нарушенной «негативом раннего развития» экспрессии генов, в том числе и в головном мозге. Очевидно, что такими воздействиями могут оказаться не только ген-направленные, такие как интерферирующие РНК, эффекты которых в мозге мы также исследуем, или специфические комбинации средств традиционной фармакологии, но и, например, специфическая диета, режим или физические упражнения.

Н.Н. Дыгало много лет преподает в НГУ. Лектор, в конце концов, победил в нем собеседника. Он словно желал «обратить» журналиста в свою веру, в подробности излагал суть проблем, которыми занимается, достижения функциональной геномики, широкие сведения о том, в каких клетках и при каких условиях меняются экспрессия генов, говорил о генах молчаливых и активных, и что даст людям решение этих непростых проблем.

— Скажите, Николай Николаевич, поделили ли вы задачу коллектива на ближайшее время?

— Работать, стремиться к получению оригинальных результатов, публиковаться, растить следующие поколения исследователей, способных успешно развивать нашу непростую, но очень интересную науку.

Л. Юдина, «НВС»

Извещение о проведении грантового конкурса «Углеродные нанотрубки — нераскрытые возможности»

Компания «СИГМА. инновации» совместно с Технопарком Новосибирского Академгородка объявляет о проведении грантового конкурса «Углеродные нанотрубки — нераскрытые возможности».

1. Цель конкурса — поиск перспективных идей и технологий в области практического применения углеродных нанотрубок (УНТ); разработка композитных материалов, стимулирующих в будущем расширение потребления УНТ в промышленных масштабах.

2. Участниками конкурса могут быть частные лица, творческие коллективы и организации любых форм собственности, в том числе — научные институты.

Организаторы конкурса ставят перед собой задачи выявить творческие коллективы, способные совмещать научный и инженерный подходы в разработке новых технологий; содействовать освоению современной технологической культуры; а также коммерциализации научных разработок.

3. Заявки на конкурс принимаются с 14 января 2011 г. до 18:00 по новосибирскому времени 7 февраля 2011 г.

4. Конкурс проходит в два этапа. После экспертизы конкурсных заявок авторы лучших работ признаются победителями первого этапа. Второй этап конкурса проводится в очном режиме в форме презентации проектов перед конкурсной комиссией.

5. Отобранные по результатам конкурса предложения будут поддержаны компанией «СИГМА. инновации» по четырем направлениям: проведение научных исследований, формализация и защита интеллектуальной собственности, технологический аудит, маркетинговые исследования.

К конкурсу принимаются заявки, связанные со следующей тематикой:

— технологии получения композитных материалов с использованием УНТ;

— методы детектирования, сепарации и классификации УНТ;

— методы активации УНТ в структуре материалов;

— методы внесения УНТ в матрицу;

— перспективные направления использования УНТ;

— композитные материалы, сплавы и покрытия, получаемые с применением нанотехнологий.

6. Максимальный размер гранта на про-



ведение НИОКР составляет 1,5 млн руб. Размеры грантов по иным предложениям определяются в индивидуальном порядке. Количество грантов не ограничено.

7. Количество заявок, принимаемых от одного заявителя, не ограничено.

8. Форма заявки на конкурс. Основной формой заявки на конкурс является «План исследований», подготовленный в произвольной форме и содержащий следующие основные разделы:

- 1) данные о заявителе;
- 2) тема исследований;
- 3) программа исследований;
- 4) календарный план работ;
- 5) обоснование ресурсов, необходимых для выполнения исследований (кадры, материалы, оборудование и средства измерения);
- 6) формат отчетных материалов (опытный регламент изготовления материала, результаты испытаний);
- 7) литература, список публикаций и/или описание научно-технического задела, характеризующих команду заявителей и научно-технологическое направление предлагаемых работ.

В случае, если предложение заявителя не предполагает проведения НИОКР (это может касаться коммерциализации результатов уже проведенного исследования или реализации иных предложений, предусмотренных задачами и тематикой конкурса), заявка на конкурс подается в произвольной форме с изложением предложения оператору конкурса.

9. Оператор конкурса: ЗАО «СибАкадем-Консалтинг». Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 14, к. 302А; тел.: (383) 330-30-51; e-mail: consult@sibai.ru.

10. Положение о конкурсе, форма заявки и дополнительная информация опубликованы на сайтах Технопарк Новосибирского Академгородка www.academpark.com, Ассоциации «СибАкадемИнновация» www.sibai.ru, Инновационного портала НГУ www.inno.nsu.ru.