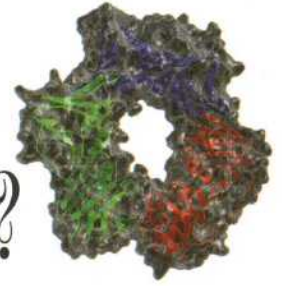


# Kaip suvokti tai, kas slypi už dabartinio pažinimo ribų?



Ta diena, kai lankiausi Biotechnologijos institute, Bioinformatikos laboratorijos vedėjui dr. Česlovui Venclovui buvo ypatinga. Tą dieną pasirodė JAV Nacionalinės mokslų akademijos darbuose (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) jų parengtas mokslinis straipsnis „II tipo restrikcijos endonukleazėjų konstravimas DNR taikinį atpažįstančių duomenų rekombinacijos būdu“. Šį darbą finansavo Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas (eksperimentinę jo dalį), kompiuterinio modeliavimo darbus – Hovardo Hjuzo (Howard Hughes) medicinos institutas JAV, UAB „Fermentas“ dovanojo fermentus, įvairių medžiagų rinkinius darbui su DNR, padengė šio straipsnio spausdinimo išlaidas. Daug širdies šiam darbui atidavė Sonata Jurėnaitė-Urbanavičienė ir kiti Instituto darbuotojai. Tad ką nauja sužinos šio straipsnio skaitytojai (beje, įvairių sričių mokslininkai)? Dr. Č. Venclovas atsako:

– Sužinos tai, kad mums pavyko pirmą kartą pasaulyje sukurti visiškai naujo specifškumo II tipo restrikcijos endonukleazę. II tipo restrikcijos endonukleazės yra baltymai, kurie plačiai naudojami biologiniuose ir mediciniuose tyrimuose kaip molekulinės žirkės karpant DNR. Šios Institute sukurtos žirkės ypatingos tuo, kad jos DNR grandinę perkerpa tik atpažinusios tam tikrą konkrečią DNR nukleotidų seką. Šiuo atveju buvo sukurta gamtoje neegzistuojanti restrikcijos endonukleazė (žirkės), pasižyminti nauju gamtoje dar nesurastu specifškumu. Šis baltymas buvo sukonstruotas „Lego“ principu, t. y. panaudojus individualias skirtingų baltymų dalis. Kadangi gamtoje vis sunkiau atrasti II tipo restrikcijos endonukleazėjų, turinčių naują specifškumą, šis darbas atveria puikias galimybes dirbtinai jas konstruoti.

Šiam darbui greta eksperimentų buvo pasitelktas ir kompiuterinis modeliavimas. Pirmasis sukurtas modelis veikė, tačiau lėtai (lyginant su gamtoje esančiais). Buvo aišku, kad reikia optimizuoti baltymo struktūrą ar sąveiką tarp atskirų jos dalių. Tuomet vėlgi remiantis kompiuterinės analizės rezultatais buvo padaryta vienintelės amino rūgšties mutacija ir modelis pradėjo veikti keletą kartų sparčiau. Taigi buvo ne tik sukonstruotas naujas baltymas, bet ir iširta jo struktūrinė organizacija, iširta, kaip jis veikia, kas už ką atsakingas. Ateityje bus tiriama didesnė gru-

pė baltymų, kad būtų galima gauti kitokių specifinių savybių, pakeičiant vieną baltymo dalį kita. Šie darbai kol kas tik dizaino studijoje. Jūs teks patvirtinti eksperimentais, tačiau šis darbas atskleidžia puikius kompiuterinių metodų privalumus. Kartais patikrinti viską eksperimentais užimtų labai daug laiko, o kompiuteriniai metodai tai leidžia padaryti daug greičiau, modeliuojant ekrane įvairias situacijas. Kompiuterinio modeliavimo ir eksperimento metodų derinys moksliniuose tyrimuose labai perspektyvus. Neretai eksperimentatoriai nepajėgia net pasiūlyti hipotezės, neturėdami tinkamo modelio. Todėl Bioinformatikos laboratorija ir kuria jiems metodus, kuriais jie galėtų naudotis.

Su prof. Virginijaus Šikšnio vadovaujama Baltymų-nukleorūgščių sąveikos tyrimo laboratorija bioinformatikai modeliavo baltymų struktūras, analizavo jų domeninę organizaciją. Tai leido pasiūlyti naujų hipotezių. Bendradarbiaujama ir su Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo laboratorija (vedėjas dr. Daumantas Matulis). Jie norėtų sumodeliuoti tiriamąjį baltymą. Jūs domina, kaip būtų galima užblokuoti baltymo aktyvų centrą. Bet tam reikia žinoti to baltymo struktūrą. Jiems labai praverstų bent jau tokio baltymo erdvinės struktūros modelis. Žinome, kad baltymai, kurie atlieka tam tikras funkcijas, turi gilų centrą, tam tikrą duobę ar griovį, kur yra ypatingos sąlygos, galinčios paspartinti chemines reakcijas. Kai kuriais atvejais užtektų prijungti prie tokio aktyvaus centro inhibitorių (vaistą), kad pašalintume negalavimą. Tačiau jei vaisto dalelės jungtųsi bet kur (prie kitų baltymų), jis taptų ne vaistas, o nuodas. Taigi čia svarbiausia labai tiksliai jį nukreipti ten, kur galėtų atnešti maksimalios naudos.

Šiuo metu dr. Č. Venclovas tyrinėja baltymų šeimų, kurios dalyvauja kopijuojant ir taisant DNR, pasiskirstymą aukštesniųjų organizmų (eukariotų) genomuose. Žmogaus genomus nustatytas 2000 m. Tuomet buvo iššifruoti 5 ar 6 eukariotų genomai. Dabar jų turime per 50, o dar per 700 yra įvairiose dešifravimo stadijose. Tai reiškia, kad žinių apie gyvus organizmus netrukus bus dar daugiau. Dabar bioinformatikai šias žinias gali susieti su evoliucija ir genų lygyje palyginti, pvz., žmogų ir šimpanzė, pamatyti tai, kas yra bendra ir kas mus skiria genomų lygyje. Dr. Č. Venclovas nepaprastai stebina panašumai: štai žmogaus ir šimpanzės genomai 98–99%

identiški. Sunku net įsivaizduoti! Žinduoliai labai panašūs į žmones, bet kas keisčiausia – analizuoji kepimo mielių genomą, ir ten surandi panašumų. Sunku tą suvokti, bet taip yra. Gyvoje gamtoje molekuliname lygyje daug panašumų. Tačiau ką nauja reikėjo išrasti gamtai, kad atsirastų klausia, regėjimas, uoslė? Su kuo tai susiję? Kaip išsiaiškinti, kokie genai tai lemia? Dabar vis labiau aiškėja, kad organizmo sudėtingumą lemia ne tiek genų skaičius genome, kiek jų reguliacijos procesai. Visas organizmo sudėtingumas reguliavimo lygyje. O kas pasakys, kaip žmogaus smegenyse vyksta mąstymas? Tiesa, genomo sekos pateikia mums daug informacijos, bet tai tik pradžių pradžia. Tai tarsi dailiai išspausdinta knyga, bet jei nemoki kalbos, ar daug ką iš jos sužinosi? Taigi dabar tik pradedaime pažinti tą knygą. Dirba pasaulio mokslininkai, informacija plūste plūsta, net suprasti, ką ji reiškia, kartais darosi sunku. Pavyzdžiui, vis labiau aiškėja, kad baltymai nefunkcionuoja pavieniui – dažniausiai jie sudaro kompleksus, kažkokius konglomeratus ir ne šiaip sukibusius trupinius, bet specifiskus, atsiradusius dėl tam tikro tikslo (tam tikrai funkcijai). Todėl dabar jau galima į organizmą žvelgti kaip į sistemą, kurioje yra daug atskirų molekulinų darinių (sudarytų iš baltymų), atliekančių tam tikrą funkciją. Dabar jau žinome, kad jos gali išardyti, degraduoti tam tikrą struktūrą arba kažką sintetinti. Savo veikimo principais jos labai panašios į mašinas. Naudoja energiją (mažos molekulinės masės molekulė tampa kuru). Vieną tokią molekulinę mašiną sudaro 5 nariai, o jos darbas – atidaryti molekulinį žiedą, taip pat sudarytą iš baltymų. Prisijungus ATF molekulėms, ši molekulinė mašina atidaro žiedą (paprastai žiedas uždaras), ir, užmovusi ant DNR, pasišalina. Kai reikia, ji tą žiedą nuima. Sudėtingi ir paslaptingi procesai. Jais dr. Č. Venclovas susidomėjo dar dirbdamas JAV ir iki šiol nepalieka šios temos.

Prieš gerą dešimtmetį gal ir būtų nusistebėta, ką Baltymų nukleorūgščių sąveikos tyrimo laboratorijoje veikia fizikas. Dabar gi dr. Saulius Gražulis jaučiasi savo vietoje. 1994 m. jis baigė Maskvos fizikos-technikos institutą, grįžo į Lietuvą, pradėjo dirbti šioje laboratorijoje. Kaip tik tuo metu laboratorijos vedėjas prof. V. Šikšnys išsirūpino „Volksvageno“ grantą, skirtą posovietinių šalių jauniems mokslininkams. Taip jaunas specia-

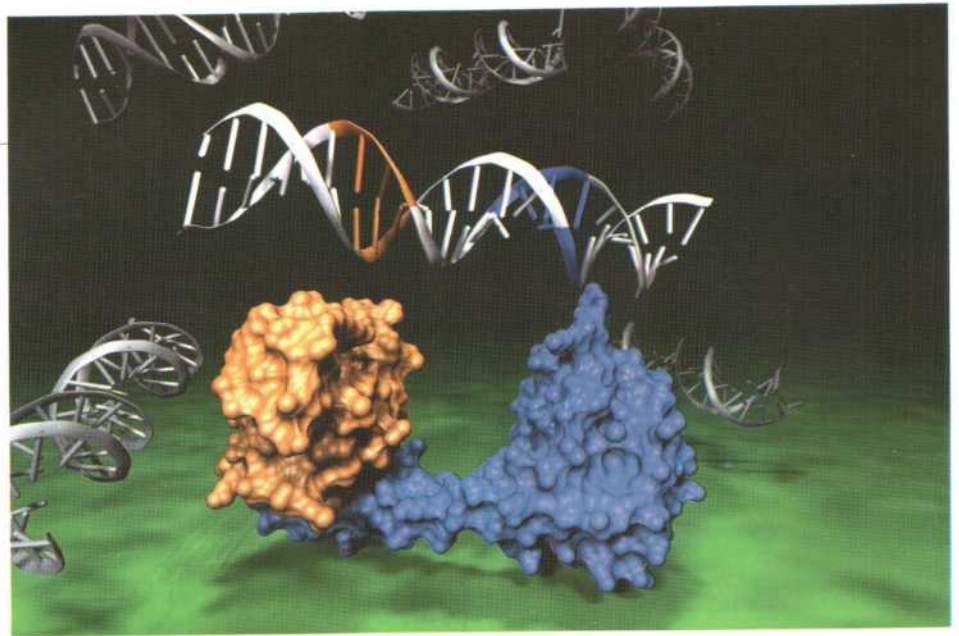


listas išvyko į Vokietiją, ten apsigynė daktaro disertaciją ir vėl sugrįžo į Institutą.

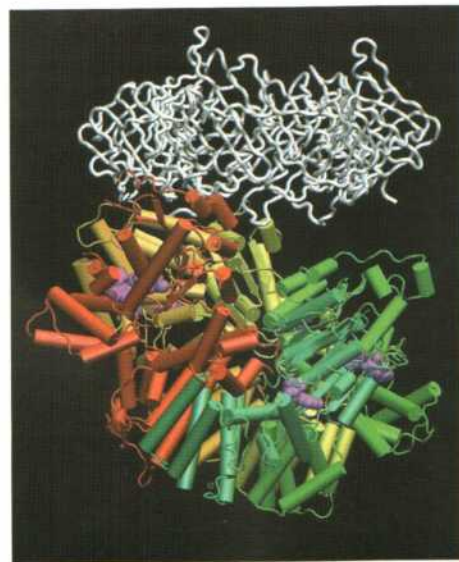
– Mane nuolat stebina tai, – pradeda pokalbį dr. S. Gražulis, – jog mūsų politikai, valdžios atstovai, nepaliauja priekaištavę mokslininkams esą šie mažai duoda naudos pramonei, verslui, o tuo pačiu tarsi stabdo šalies pažangą. Bet juk mokslas – kūryba. Jos negali įsprausti į konkrečius rėmus ir, tarkim, reikalauti, kad konkreti Lietuvos laboratorija per penketą metų masinei gamybai sukurtų vandeniliu ar oru varomą automobilį. Jei prieš gerą šimtmetį nebūtų atrastos radijo bangos, ar turėtume šiandien mobilųjį telefoną? Každodėl jo teko laukti daugiau kaip šimtą metų, nes tuo metu apie radijo bangas dar stigo žinių, kurios tik vėliau virto konkrečiais gaminiais. Taip, moksliniai tyrimai rizikingi. Dalis eksperimentų gali niekur nenuvesti, bet kiekviena šalis, siekianti geresnio gyvenimo pažangos, finansuoja mokslą. Ir nemenkai finansuoja, pasitikėdama mokslininku, ko, beje, mums labai trūksta. Taigi mokslas duoda žinių apie pasaulį ir tai yra produktas, kurį paėmęs inžinierius gali konstruoti, o po to verslininkas, pramonininkas, pasitelkęs vadybą, gaminti gaminį ir jį parduoti. Todėl nereikia sakyti, jog mokslas neduoda naudos.

– Baltymų nukleorūgščių sąveikos tyrimo laboratorija, – toliau aiškina dr. S. Gražulis – tiria, baltymus ir nukleorūgštis. Jo paties darbas susijęs su trimatėmis struktūromis. Atliekant šiuos tyrimus, išryškėjo įvairios baltymų savybės – DNR pažinimui ir sąveikai. Kompiuterio ekrane pasirodo tarsi iš amžių glūdumos atkeliavęs adatėlėmis išbadytas gramofono diskas. Čia taip atrodo kristalai. Taškučiai diske – tai užkoduota informacija, garsas, jei nori – žodis, kurį mokslininkas turi išgirsti. Ekrane mokslininkas mato intensyvumo kaitą, gauna žinių, kaip išsidėsciusi gardelė, gali apskaičiuoti elektronų tankį. Jei tankis didesnis – galima daryti išvadą, jog ten yra atomų. Baltymo aminorūgštyse galima pamatyti kiekvieną atomą. Taip gaunama baltymo struktūra, atomų išsidėstymas. Tada galima pavaizduoti bendrą struktūrą, vertinti šiluminę būseną ir t. t. Turėdami šias struktūras galime prognozuoti, kaip sudaryta molekulė. Laboratorijoje pavyko aptikti judėjimą (struktūroje), buvo sukurta hipotezė, jog tas judėjimas dalyvauja atpažįstant baltymą. Kam šiuos tyrimus galime pritaikyti? Tai jau kitas uždavinys. Mokslas atveria galeriją įvairių modelių, tik reikia įžvelgti, kaip juos praktiškai pritaikyti. O čia jau turėtų erdvės kūrybiška inžinerinė mintis.

Eukariotų genų inžinerijos laboratorijoje (vedėjas prof. Kęstutis Sasnauskas) dr. Aušra Ražanskienė pasidžiaugė baigtu „Augalų adaptyvumo ir jo reguliavimo biotechnologinėmis priemonėmis“ projektu. Šis projektas buvo pradėtas 2003 m. Jame dalyvavo Lietuvos sodininkystės ir daržininkystės, Biotechnologijos, Botanikos, Lietuvos miškų institutai, Lietuvos žemės ūkio universitetas. Projekto vertė per 1 mln. Lt. Šiame kompleksiniame projekte buvo tiriama ir bandoma pagerinti augalų prisitaikymas prie aplin-



Baltymas chimera



Molekulinė mašina – žiedas su žiedų valdovu

kos: atsparumas ligoms, šalčiui, bandoma modifikuoti augalo organogenezės procesus. Klonuotos Lietuvoje aptikto juodųjų serbentų pilnavidurės viruso paviršiaus baltymo geno sekos. Sukonstruotos plazmidės šiam virusui atspariems transgeniniams augalams gauti (naudojant potranskripcinio genų slopinimo mechanizmą). Sukurta originali serbentų transformavimo metodika, paremta adventyvinų ūglių regeneravimu. Išskirti ir klonuoti obelų atsparumo rauplėms Vfl geno fragmentai ir t. t. Tai tik vienas iš daugelio Institute atliekamų projektų.

Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo laboratorijos vedėjui dr. Daumantui Matuliui ta diena taip pat buvo ypatinga. Diplominius darbus gynė jo studentai, džiugino žinia, kad jam, jaunam mokslininkui, iš JAV grįžusiam į savo gimtą šalį ir sėkmingai čia įsitvirtinusiame, paskirta 100 tūkst. Lt premija.

– Visi vaistai, – aiškina dr. D. Matulis, – turi savo veikimo mechanizmą. Daug kur tas mechanizmas nėra suprastas, o kur suprastas, tai žino-

me, kad yra baltymas – taikynys. Vaistas prie jo prisijungia ir ima jį veikti. Taip taikynys pasikeičia. Štai „Sicor Biotech“ kuria baltymines kilmės vaistus onkologinėms ligoms gydyti, o mūsų laboratorija kuria chemines medžiagas. Jos gali būti gamtinės ar sintetinės. Bandydami suprasti veikliųjų medžiagų veikimo mechanizmą, galime jį sumodeliuoti net žmogaus kūne. Laboratorija vaistų nekuria – tai labai sudėtingas, brangus ir ilgas procesas. Laboratorijos žmonės stengiasi perprasti tik patį pirminį, ankstyvąjį, vaistų kūrimo etapą, aktyviųjų medžiagų sąveikos su baltymiais taikiniai energetiką, o čia galima sužinoti labai daug įdomių dalykų. Laboratorijos mokslininkams pavyko sukurti veiklias medžiagas ir pateikti paraišką patentui. Laboratorija artimai bendrauja su Suomijos, Škotijos, Lenkijos, JAV ir kitų šalių mokslininkais.

Paklaustas apie tai, kaip jis vertina mokslo ir studijų reformą, dr. D. Matulis prasitaria, jog šios reformos Lietuvos mokslininkai išties labai laukia, tik gaila, kad joje tiek daug suplakta į vieną – studijos, mokslas, verslas. Ar išties ji pavyks? Mokslininkams daug diskusijų tarsi ir neįyla. Mokslininkai sutinka, kad darbai turi būti finansuojami konkursų būdu, projektų vertintojai – tarptautiniai ekspertai. Čia tarsi viskas aišku. Kaip aišku, ir kad mokslininkų atlyginimai turi didėti. Tačiau mokslo administravimas, matyt, taip pat turėtų keistis. Labai laukiami mokslo ir technologijų centrai, kur naujose patalpose, atitinkančiose geros laboratorinės praktikos reikalavimus, būtų galima vykdyti kur kas tikslesnius tyrimus. Taigi mokslui šiandien reikia deramos infrastruktūros ir racionalaus administravimo.

\*\*\*

Už pažinimo ribos – naujos žinios, nauji neatrasti horizontai. Gal todėl kartais taip ilgai Biotechnologijos instituto laboratorijose negęsta šviesos, nes mokslininko smalsumas veda vis tolyn už tos pažinimo ribos, kuri po metų, o gal dešimtmečių keis mūsų gyvenimą.

GRAŽINA KRIŠČIUKAITIENĖ