

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (46-й том, 2006 год)

И. С. Шкундина, М. Д. Тер-Аванесян.

Прионы

стр. 3-42

Изначально прионы были определены как инфекционные агенты белковой природы, вызывающие нейродегенеративные заболевания животных и человека. Концепция прионов предполагает, что инфекционный агент представляет собой белок, находящийся в особом конформационном состоянии, которое может быть передано путем белок-белковых взаимодействий нормальным молекулам того же белка. До начала девяностых годов прошлого века феномен прионов был связан с одним белком, обозначенным PrP. Обнаружение прионов у низших эукариот – дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и мицелиального гриба *Podospora anserina* показало, что прионы могут иметь гораздо более широкое значение. Прионы низших эукариот не связаны с их «болезнями» – трансмиссивность свойств прионов у низших эукариот определяет наследование фенотипов, связанных с образованием агрегатов прионоподобного белка и, скорее всего, имеет адаптивное значение. В данном обзоре рассмотрены прионы млекопитающих и низших эукариот, механизмы их возникновения и поддержания, структура прионных частиц и перспективы лечения прионных заболеваний. Приведены данные о поиске новых прионоподобных белков высших и низших эукариот. Особое внимание уделено наиболее полно изученному к настоящему времени приону [PSI⁺] дрожжей *S. cerevisiae*. Обсуждается значение прионов для биологии.

Ил. 6, библиогр. 167 назв.

Е. С. Северин, А. В. Родина.

Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии

стр. 43-64

В обзоре рассмотрены основные направления исследований по созданию новых противоопухолевых препаратов с высокой избирательностью действия в отношении раковых клеток. Введение этих препаратов в схемы терапии должно значительно снизить риск токсических осложнений и повысить эффективность лечения. Одной из наиболее перспективных разработок в этой области можно считать систему направленного транспорта, в которой в качестве вектора используются некоторые гормоны, факторы роста, а также онкофетальный белок альфа-фетопротеин, рецепторы этих веществ в большем количестве (по сравнению с нормальными тканями) имеются на опухолевых клетках. В основе механизма действия конъюгатов цитотоксических препаратов с белковыми векторами лежит перенос токсического вещества в опухолевую клетку в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза. Для повышения селективности эндоцитоза лекарственного препарата раковыми клетками, в качестве носителя могут быть использованы и полимерные наночастицы. Результаты исследования биологической эффективности систем адресной доставки лекарств свидетельствуют о перспективности их

использования для противоопухолевой терапии, особенно в случае высокорезистентных к химиотерапии опухолей.

Эффективной стратегией предупреждения инвазивной прогрессии и метастазирования злокачественных новообразований может служить разработка подходов к специфическому ингибированию ангиогенеза. Создан целый ряд препаратов, обладающих антиангиогенным действием и высокой противоопухолевой активностью. Некоторые из них в настоящее время проходят различные стадии клинических испытаний. Дальнейшее детальное изучение элементов и механизмов внутриклеточной передачи регуляторных сигналов ингибиторов ангиогенеза представляется актуальным для разработки наиболее оптимальных стратегий подавления опухолевого роста.

На основании последних достижений в области молекулярной иммунологии, разрабатываются принципиально новые методы иммунотерапии. Для индукции специфического клеточного противоопухолевого иммунитета широко используют дендритные клетки человека, нагруженные опухолеспецифическими антигенами. При исследовании клинического эффекта вакцинации иммуногенными дендритными клетками был продемонстрирован иммунный ответ и опухолевая регрессия для многих опухолей у животных и человека.

Табл. 2, ил. 4, библиогр. 155 назв.

К. А. Мирошников, О. В. Чертков, П. А. Назаров, В. В. Месянжинов.
**Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные
противобактериальные агенты**

стр. 65-98

Для любого представителя множества известных семейств вирусов бактерий (бактериофагов) важнейшим этапом жизненного цикла является проникновение нуклеиновой кислоты фага в клетку хозяина, а также выход из нее вновь синтезированных фагов. В процессе эволюции были выработаны сложные и чрезвычайно эффективные ферментные системы, которые ослабляют клеточную стенку бактерий при вводе нуклеиновой кислоты и вызывают лизис клетки после размножения внутри нее фага. Ключевую роль в этих процессах играют пептидогликанлизирующие ферменты (ПЛФ). На протяжении многих лет на примере классических бактериофагов *E. coli* – T4, T7 и λ – изучались процессы лизиса в процессе фаговой инфекции. Однако наблюдаемое в последнее десятилетие резкое увеличение резистентности патогенных бактерий к антибиотикам вызвало повышение интереса к этой проблеме. Развитие современной геномики, протеомики, генно-инженерных и физико-химических методов исследования структуры и функций индивидуальных белков и их комплексов привело к скачкообразному накоплению информации о литических системах бактериофагов. В настоящее время проводятся эксперименты *in vivo* по лечению бактериальных инфекций с помощью фаговых ПЛФ.

Обзор посвящен современному состоянию исследований ПЛФ бактериофагов, включая ферментативные механизмы действия муреолитических ферментов, их классификацию, модульное строение и структурные свойства отдельных доменов. На примере хвостатых (Caudovirales) ДНК-бактериофагов показано разнообразие сложных белковых каскадов, функционирующих в процессах инфицирования бактерии и пострепликативного лизиса. Рассмотрены различные аспекты проблемы практического применения ПЛФ бактериофагов, в частности, использование фагов стрептококков и рекомбинантных ферментов этих фагов для лечения инфекций у мышей. В опытах *in vitro* соответствующие

ПЛФ с успехом были использованы и против других микроорганизмов, включая возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis*. Обсуждаются перспективы и ограничения медицинского и биотехнологического применения ПЛФ.

Ил. 10, библиогр. 116 назв.

Н. Т. Молдогазиева, А. А. Терентьев.

Альфа-фетопроtein и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии

стр. 99-148

Альфа-фетопроtein (АФП) является основным эмбриоспецифическим и опухолеассоциированным белком всех млекопитающих и, возможно, всех позвоночных. Настоящий обзор посвящен описанию, обобщению и анализу данных, полученных в различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующих наличие структурно-функциональных аналогий между АФП и факторами роста суперсемейств ЭФР и TGF- β , в составе которых обнаруживаются сходные с АФП структурные мотивы, как в прямом, так и инвертированном виде. В обзоре также рассматриваются возможные механизмы действия АФП, включая способы его модулирующего влияния на активность факторов роста.

Табл. 3, ил. 4, библиогр. 220 назв.

О. Д. Гендриксон, А.В. Жердев, Б. Б. Дзантиев.

Молекулярно импринтированные полимеры и их применение в биохимическом анализе

стр. 149-192

Обзор посвящен свойствам и основным направлениям применения молекулярно импринтированных полимеров (МИПов) – искусственных рецепторных структур, комплементарно взаимодействующих с биомолекулами различной природы. Описаны методы синтеза МИПов, структурные основы специфичности их связывания. Рассмотрены преимущества и ограничения МИПов в качестве синтетических аналогов природных антител. Охарактеризованы методы твердофазной экстракции с использованием МИПов, возможности применения этих полимеров в различных аналитических и сенсорных системах. Отмечены нерешенные на сегодняшний день проблемы дальнейшего развития систем с использованием МИПов. Анализ литературы свидетельствует о перспективности исследований в области молекулярного импринтинга.

Табл.3, ил. 8, библиогр. 183 назв.

А. В. Кульбачинский.

Методы отбора аптамеров к белковым мишеням

стр. 193-224

Аптамеры – это синтетические одонитевые молекулы РНК или ДНК, способные к специфичному связыванию с другими молекулами-мишенями. В данном обзоре рассмотрены основные характеристики аптамеров и описаны методы получения аптамеров к различным белковым мишеням. Особое внимание уделено методам направленного отбора аптамеров, позволяющим получать лиганды с заданными свойствами.

Табл. 1, ил. 4, библиогр. 127 назв.

Н. В. Потехина.

Тейхоевые кислоты актиномицетов и других грамположительных бактерий

стр. 225-278

Тейхоевые кислоты (ТК) характеризуются огромным структурным разнообразием. Они подразделяются на 4 структурных типа, отличающихся природой фосфодиэфирных связей в интегральной цепи. В составе ТК обнаружены более 20 структурных элементов – различные полиолы, моносахариды, остатки кислот и др. ТК расположены по всей толще клеточной стенки, перпендикулярно к ее поверхности, с выходом отдельных частей молекул на поверхность клетки и образованием так называемого «пушистого слоя». ТК ковалентно связана с пептидогликаном (ПГ) через связующий олигомер, близкий по структуре к олигомеру *B. subtilis* W23: (GroP)₂-ManpNAc(β→1>4)GlcPNAc-(1-P-). Синтез ТК осуществляется мембранно-связанными ферментами и происходит в четыре этапа. Остатки полиолов и моносахаридов к месту сборки цепи переносят нуклеотидные предшественники, CDP и UDP, соответственно. ТК совместно с ПГ образуют электролитный гель, формирующий общий заряд клеточной поверхности. Полимеры связаны с катионным обменом и активацией автолитических ферментов, обладают иммунологическими и адгезивными свойствами, участвуют в рецепции бактериофагов, играют роль в микробной коагрегации и обуславливают патогенные свойства некоторых микроорганизмов. Изучение этих уникальных соединений расширяет границы их структурного разнообразия и участия в процессах жизнедеятельности клетки, позволяет разрабатывать новые вакцины и биотрансплантаты, а также использовать их в качестве видоспецифических маркеров в порядке Actinomycetales.

Табл. 1, ил. 7, библиогр. 184 назв.

В. В. Марченков, Н. Ю. Марченко, С. Ю. Марченкова, Г. В. Семисотнов.

Молекулярные шаперонины прокариотических и эукариотических клеток

стр. 279-302

Обзор посвящен исследованиям структурных и функциональных свойств молекулярных шаперонинов прокариотических и эукариотических клеток. Молекулярными шаперонинами называют один из классов (hsp60) большого семейства белков теплового

шока (hsp), обладающих олигомерной структурой, образованной двумя взаимодействующими друг с другом кольцевыми структурами по 7–8 субъединиц в каждой. Широкий диапазон функций молекулярных шаперонинов включает стабилизацию промежуточных конформаций в процессе созревания белков *in vivo*, ассистирование сборки олигомерных комплексов, участие в трансмембранном транспорте белков и деградации короткоживущих белков цитозоля, а также предотвращение летальной неспецифической ассоциации белков в стрессовых для клетки условиях. Проанализированы основные этапы функционирования шаперонинов: связывание ими полипептидных цепей, лишенных жесткой третичной структуры, и влияние на это связывание лигандов шаперонинов. С критической точки зрения рассмотрена основная модель шаперонин-ассистированного сворачивания белков во внутренней полости олигомерных шаперонинов, и предложена простая модель, которая учитывает не согласующиеся с основной моделью экспериментальные данные.

Табл. 1, ил. 6, библиогр. 111 назв.

И. Г. Газарян, Д. М. Хушпульян, В. И. Тишков.

Особенности структуры и механизма действия пероксидаз растений

стр. 303-322

Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения структуры, механизма действия и физиологической роли пероксидаз растений, эти ферменты продолжают оставаться одним из наиболее популярных объектов современной биохимии, молекулярной биологии и биотехнологии. В настоящем обзоре суммированы последние данные о взаимосвязи структуры фермента и особенно роли некоторых аминокислотных остатков с механизмом катализа и субстратной специфичностью. Значительное внимание уделено рассмотрению взаимодействия энзимов с регулятором роста растений – индолилуксусной кислотой. Обсуждается особая роль кальций-связывающих центров как фактора, обеспечивающего высокую стабильность и активность пероксидаз.

Ил. 7, библиогр. 77 назв.

О. Н. Горбатова, А. В. Жердев, О. В. Королева.

Триазиновые пестициды: структура, действие на живые организмы, процессы деградации

стр. 323-348

В обзоре рассмотрены свойства и физиологическое действие триазиновых пестицидов, а также способы их деструкции как различными живыми организмами, так и в искусственных системах. Характеристика триазиновых пестицидов осуществлена на примере атразина как наиболее широко используемого соединения из этой группы препаратов. В обзоре описаны структурные особенности различных триазиновых пестицидов, рассмотрены общие закономерности их циркуляции в экосистемах. Охарактеризовано действие атразина на различные систематические группы живых организмов: высшие растения и водоросли, беспозвоночные (коловратки, брюхоногие моллюски, ракообразные и водные насекомые), позвоночные (рыбы, птицы и

млекопитающие), бактерии, грибы. Представлены данные как о токсических эффектах атразина, так и о его трансформации живыми организмами, прежде всего бактериями и грибами. Подробно рассмотрена деструкция атразина базидиальными грибами и роль различных ферментов в этих процессах. Показана перспективность микробиологических технологий для детоксификации почв и водных ресурсов.

Табл. 2, ил. 8, библиогр. 108 назв.

И. Н. Сердюк, О. Н. Евсеева.

Новые возможности аналитического ультрацентрифугирования для анализа гидродинамических свойств белков

стр. 349-372

Метод аналитического ультрацентрифугирования (АУЦ) в течение многих лет являлся источником сведений о структуре и молекулярной массе разнообразных биологических макромолекул. Пик его популярности пришелся на 50–70-е годы прошлого столетия, когда целый ряд принципиальных открытий в молекулярной биологии был сделан с помощью этого метода. Однако в 80-х годах прошлого столетия метод АУЦ по разным причинам стал терять свою популярность среди молекулярных биологов. Появление нового поколения полностью автоматизированных аналитических ультрацентрифуг фирмы Beckman (Optima XL), а также развитие новых подходов к решению уравнения Ламма, описывающего процесс переноса вещества в ячейке ультрацентрифуги, способствовали возрождению метода. Сегодня для комплексного анализа седиментационных данных биологических макромолекул предложены подходы, основанные на численном решении уравнения Ламма для различных граничных условий. В обзоре продемонстрирована возможность одного из них, на базе которого создана программа SEDFIT для анализа данных скоростного ультрацентрифугирования (Schuck, 2000). Эта программа не требует для своего применения в качестве обязательного условия наличия четкого плато и осветления мениска, что позволяет использовать все пространство ячейки. Наш опыт ее применения к белкам с молекулярной массой 10–70 кДа показывает, что из одного опыта по скоростному ультрацентрифугированию можно вычислить такие параметры молекулы, как константу седиментации, молекулярную массу и константу диффузии. Для белков с массой > 30 кДа вычисленные молекулярные массы в пределах 1–2% совпадают с теоретическими, рассчитанными из известной последовательности аминокислот в белке. Для белков с массой < 30 кДа ошибка в определении массы увеличивается и для белка с массой 15 кДа составляет 5–7%. На примере смесей белков показано, что программа SEDFIT позволяет разрешать компоненты смеси, отличающиеся по молекулярной массе в два раза. Описаны эксперименты по разделению смеси, состоящей из трех белков. Сформулированы критерии такого разделения. Полученные данные открывают принципиально новые возможности для изучения комплексообразования различных биологических макромолекул методом скоростного АУЦ.

Табл. 3, ил. 13, библиогр. 28 назв.