**ЕЖЕГОДНИК**
**«УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ»**

# АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (47-й том, 2007 год)

П.М.Чумаков.

## Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме

стр. 3-52

Опухолевый супрессор p53 играет универсальную роль в контроле практически всех процессов, происходящих в клетке. Функция белка p53 определяет поведение клеток в многоклеточном организме и обеспечивает приоритет интересов организма по отношению к интересам отдельной клетки. Многочисленные сигнальные пути внутри клетки выходят на системы модификации активности белка p53, что обеспечивает тонкую регуляцию и высокую избирательность функций p53, в зависимости от происходящих в клетке событий. Белок p53 осуществляет контроль за правильностью протекания всех процессов в каждой отдельной клетке и в организме в целом. Активность p53 изменяется в соответствии со значимостью величины отклонений от нормы, причем она может быть направлена либо на преодоление дисбаланса и исправление неполадок, либо, в случае серьезных повреждений, к подавлению размножения клеток или их гибели. В результате такой стратегии p53 гарантирует генетическую однородность клеток и предотвращение селекции клеток, имеющих ростовые или прочие преимущества. Большая часть активностей обусловлена способностью p53 выступать в качестве транскрипционного фактора, индуцируя одни и репрессируя другие гены. Однако, p53 способен выполнять и другие функции, например, в качестве экзонуклеазы непосредственно участвовать в репарации ДНК, выполнять роль адапторного и регуляторного белка, вмешиваясь в активность многих сигнальных путей, или, проникая в митохондрии, принимает участе в индукции апоптоза. Утрата функции гена p53 наблюдается в практически каждом случае злокачественных заболеваний, а его недостаточность неминуемо приводит к развитию опухолей. Функции гена p53 играют существенную роль в развитии множества патологий, а также в процессах старения. В обзоре описываются функции гена p53, и демонстрируются отдельные механизмы, лежащие в их основе.

*Илл. 3, библиогр. 343 назв.*

С.А.Лавров, М.В.Кибанов.

## Некодирующие РНК и структура хроматина

стр. 53-88

В последние годы были получены данные об участии некодирующих РНК в формировании структуры хроматина у эукариот. Обзор посвящен подробному рассмотрению четырех детально исследованных случаев – роли РНК Xist в инактивации Х-хромосомы млекопитающих, roX в гиперактивации Х-хромосомы дрозофилы (оба процесса происходят для достижения дозовой компенсации, выравнивания уровня транскрипции двух Х-хромосом самок и одной Х-хромосомы самцов), а также двум примерам связанной с системой РНК-интерференции транскрипционной репрессии – фор¬мированию гетерохроматина у дрожжей Schizosaccharomyces pombe и зависимому от РНК

метилированию ДНК у растений (на примере регуляции гена FWA у ара¬бидопсиса). Несмотря на большие различия, все примеры демонстрируют некоторые харак¬терные черты зависимого от РНК процесса модификации структуры хроматина, включая роль РНК в определении целей для связывания комплекса белков, изменяющих структуру хроматина, и последующих трансформаций гистонового кода, метилирования ДНК и других подобных процессов.

*Табл. 1, илл. 6, библиогр. 159 назв.*

А.В.Сорокин, Е.Р.Ким, Л.П.Овчинников.

**Ядерно-цитоплазматический транспорт белков**

стр. 89-128

Рассматривается проблема транспорта макромолекул из цитоплазмы в ядро и обратно, которое осуществляется в эукариотических клетках через ядерные поровые комплексы (NPC), пронизывающие ядерную мембрану. Транспорт белков осуществляется при помощи семейства транспортных факторов – кариоферинов. Кариоферины узнают транспортируемые белки по наличию у них сигналов ядерной локализации (NLS) или ядерного экспорта (NES) и образуют с ними транспортные комплексы. Прохождение транспортного комплекса через NPC облегчается благодаря временному взаимодействию кариоферинов с компонентами NPC. Взаимодействие кариоферинов с транспортируемыми белками регулируется GTPазой Ran. В обзоре рассмотрены строение порового комплекса, сигналы ядерной локализации белков и сигналы экспорта из ядра, модель классического Ran-зависимого меха¬низма транспорта, а также альтернативные механизмы транспорта. Систематизированы данные об основных механизмах регуляции транспорта белков.

*Табл. 3, илл. 9, библиогр. 204 назв.*

О.Н.Ковальская, П.В.Сергиев, А.А.Богданов, О.А.Донцова.

**Структурно-функциональная анатомия сигналузнающей частицы – от бактерий до млекопитающих**

стр. 129-188

В обзоре суммированы последние данные по структуре и функции сигналузнающей частицы SRP, являющейся основным компонентом котрансляционного транспорта белков. Функция SRP заключается в доставке рибосом, которые синтезируют секреторные или мембранные белки, к мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР). На N-конце этих белков имеется специфическая последовательность, которая несет сигнал для присоединения к мембране. SRP взаимодействует с этой последовательностью синтезируемого на рибосоме белка после выхода ее из рибосомного туннеля, а также с самой рибосомой, что приводит к замедлению синтеза пептидной цепи. Образовавшийся комплекс, состоящий из SRP, растущего пептида и рибосомы, присоединяется к мембране за счет взаимодействия SRP с ее мембранным рецептором. После этого SRP теряет сродство к сигнальному пептиду и рибосоме, рибосома связывается с транслокационным участком мембраны ЭР (транслоконом), куда перемещается пептид, и котрансляционная транслокация растущего пептида осуществляется через/в мембрану с нормальной

скоростью. Вся последовательность описанных событий составляет так называемый SRP-путь транспорта белков. В обзоре рассмотрены структурные особенности SRP из клеток млекопитающих, дрожжей Saccharomyces cerevisiae и бактерии Escherichia coli. Подробно рассмотрены основные этапы функционирования SRP-пути: связывание сигнального пептида, взаимодействие с рибосомой и SRP-рецептором, включая участие молекул GTP в этих процессах. Особое внимание было уделено сравнению функциональных особенностей SRP разных организмов.

*Табл. 1, ил. 11, библиогр. 205 назв.*

О.Б.Беляева, Ф.Ф.Литвин.

**Фотоактивные пигмент-ферментные комплексы предшественника хлорофилла в листьях растений**

стр. 189-232

Представлен обзор современных данных о структуре и функции фотоактивных пигмент-ферментных комплексов предшественника хлорофилла, превращающегося в хлорофиллид в результате фотохимической реакции. Рассмотрены свойства и функции основных компонентов этих комплексов: пигмента (протохлорофиллид), донора водорода (НАДФН) и фотофермента (протохлорофиллид оксидоредуктаза – ПОР), катализирующего фотохимическую реакцию образования хлорофиллида. Описаны химические разновидности предшественника хлорофилла (протохлорофиллид, протохлорофилл, их моно- и дивинил формы). Обсуждается природа и фотохимическая активность нативных форм протохлорофиллида, различающихся по их спектральным характеристикам. Представлены данные о структурной организации фотофермента ПОР, его специфичности к субстрату, локализации в этиопластах, о гетерогенности фермента и роли различных ПОР (ПОРА, ПОРВ и ПОРС) в адаптации биосинтеза хлорофилла к различным условиям освещения. Рассмотрены результаты исследований структурного и функционального взаимодействия трех основных компонентов фотоактивного комплекса и возможное существование дополнительных компонентов, ассоциированных с пигмент-ферментными комплексами. Излагаются некоторые аспекты истории проблемы и перспектив дальнейших исследований.

*Ил. 9, библиогр. 251 назв.*

Н.А.Чеботарева.

**Влияние молекулярного краудинга на ферменты гликогенолиза**

стр. 233-258

Цитоплазма клетки содержит высокие концентрации макромолекул, занимающих значительную часть объема среды (условия краудинга, «crowding»). Согласно современным представлениям краудинг оказывает заметное влияние на скорость и равновесие биохимических реакций и стимулирует процессы образования более компактных структур. В обзоре обсуждаются различные аспекты влияния краудинга in vivo и in vitro, роль краудинга в регуляции клеточного объема, его влияние на взаимодействия

типа белок-лиганд и белок-белок, на денатурацию белка, на конформационные переходы макромолекул и образование надмолекулярных структур. Продемонстрировано влияние краудинга, создаваемого высокими концентрациями осмолитов, на взаимодействия ферментов гликогенолиза. Установлено, что в соответствии с предсказаниями теории краудинга, триметиламин-N-оксид (TMAO) и бетаин сильно стимулируют ассоциацию киназы фосфорилазы (PhK) и ее взаимодействие с гликогеном. Однако, высокие концентрации пролина, бетаина и TMAO полностью подавляют образование комплекса PhK с фосфорилазой b (Phb). Показано защитное действие молекулярного краудинга, создаваемого осмолитами при денатурации Phb под действием гуанидингидрохлорида. Обнаружено влияние краудинга на взаимодействие Phb с аллостерическим ингибитором – FAD. Полученные результаты позволили сделать вывод, что в условиях краудинга равновесие изомеризации димера Phb сдвигается в сторону более компактного состояния фермента с пониженным сродством к FAD.

*Табл. 2, ил. 9, библиогр. 127 назв.*

А.Н.Осипов, Г.Г.Борисенко, Ю.А.Владимиров.

**Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов**

стр. 259-292

В обзоре рассмотрены химические и биологические свойства нитрозильных комплексов гемопротеинов, а также продуктов их фотолиза. Приведен анализ химических свойств NO, среди которых наибольшее значение придается ее взаимодействию с тиолами, свободными радикалами и ионами металлов переменной валентности, в том числе и входящими в состав гемопротеинов. Обсуждаются механизмы образования нитрозильных комплексов с наиболее важными гемовыми белками – гемоглобином и цитохромом с. Приводятся данные о строении и физико-химических свойствах нитрозильных комплексов этих гемопротеинов. Суммированы данные о фотохимических реакциях некоторых комплексов гемсодержащих белков с различными лигандами. Рассмотрены физиологические эффекты действия света на нитрозильные комплексы, среди которых основное внимание уделено расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и активации митохондриального дыхания.

*Табл. 2, илл. 4, библиогр. 140 назв.*

Л.И.Патрушев, И.Г.Минкевич.

**Проблема размера геномов эукариот**

стр. 293-370

Проведен анализ современного состояния проблемы больших межвидовых различий размеров генома эукариот, не коррелирующих с фенотипической сложностью биологических видов. Рассмотрены особенности структуры эукариотического генома, молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений его размера. Подчеркивается, что эндогенные мутагены, в том числе активные формы кислорода, создают постоянную среду, в которой эволюционирует геном. Представлена оригинальная количественная модель, а также общая концепция, в соответствии с которой некодирующие последовательности

эукариотического генома глобально и дифференциально защищают гены от химических мутагенов и образуют (наряду с системами антимутагенеза и репарации ДНК) особую систему защиты генетической информации у эукариот. Частоту спонтанных мутаций, возникающих в эукариотическом геноме, определяет совокупное действие нескольких систем. Предполагается, что размер генома у конкретных биологических видов обратно пропорционален эффективности функционирования систем антимутагенеза и/или репарации ДНК. Предложена гипотеза о возможных путях эволюции генома эукариот.

*Табл. 1, илл. 6, библиогр. 371 назв.*

А.В.Феофанов.

**Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях**

стр. 371-410

В работе рассматриваются различные области применения флуоресцентного спектрального анализа в лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (ЛСКМ). Дана краткая характеристика основных принципов традиционной ЛСКМ и ЛСКМ на основе спектрального анализа. Описаны конструкционные особенности лазерных сканирующих конфокальных микроскопов, имеющих в своем составе спектральный модуль. Спектральная ЛСКМ позволяет идентифицировать и разделять в исследуемых образцах перекрывающиеся сигналы нескольких флуоресцирующих соединений и (или) белков слияния, а также учитывать вклад эндогенной флуоресценции, что существенно повышает чувствительность, надежность и точность анализа по сравнению с традиционной ЛСКМ. Анализ полных спектров флуоресценции дает возможность изучать молекулярные взаимодействия флуоресцирующих биологически активных соединений (БАС) в живых клетках с трехмерным субмикронным пространственным разрешением. Спектральная ЛСКМ позволяет измерять концентрации БАС и их комплексов в живых клетках, оценивать средние концентраций БАС в органоидах, клеточных доменах, в среднем по клетке, а также проводить статистически достоверный анализ клеточных концентраций БАС на ограниченной выборке клеток. Спектральная ЛСКМ является уникальным дополнением к традиционным методам флуоресцентной микроскопии и ЛСКМ.

*Табл. 1, ил. 9, библиогр. 98 назв.*