

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (49-й том, 2009 год)

А.В.Сорокин, Е.Р.Ким, Л.П.Овчинников.

Протеасомная система деградации и процессинга белков

стр. 3-76

В эукариотической клетке деградация подавляющего большинства внутриклеточных белков осуществляется протеасомой. Отбор субстратов для протеолиза обеспечивается тем, что вход в протеолитическую полость протеасомы обычно закрыт и попасть в нее могут только белки, несущие специальную «метку». В качестве «метки» выступает цепь полиубиквитина (полиUb) – деградации подвергаются белки, конъюгированные с цепью убиквитина, состоящие, как минимум, из четырех молекул. При входе в канал протеасомы полипептидная цепь белка разворачивается и протягивается через него, гидролизуясь до коротких пептидов. Сам Ub внутрь протеасомы не заходит, а после уничтожения «отмеченной» молекулы освобождается и метит другую молекулу. Этот процесс получил название «Ub-зависимая деградация белка». В обзоре систематизированы современные данные об Ub-протеасомной системе. Подробно описано строение протеасомы, система убиквитинирования, классический АТР/Ub-зависимый механизм деградации белков, авторы также постарались привлечь внимание читателей к существованию альтернативных механизмов протеасомной деградации и процессинга белков. Представлены также некоторые данные о нарушениях протеасомной системы, которые приводят к развитию различных заболеваний&

Табл. 2, илл. 8, библиогр. 478 назв.

В.Н.Лузиков.

Принципы контроля за формированием структур, осуществляющих дыхательные функции митохондрий

стр. 77-106

Топогенез митохондриальных белков включает в себя их синтез в цитоплазме и митохондриях, их транспорт через наружную и внутреннюю мембраны, распределение между митохондриальными компартментами (сортинг) и образование белковых комплексов разного назначения. Посредством этих комплексов осуществляются транспортные функции, перенос электрона через дыхательную цепь, создание трансмембранного электрохимического потенциала, окислительное фосфорилирование АДФ в АТР и т.д. Для выполнения этих функций требуется специальный контроль за формированием деталей митохондриальных структур и органеллы в целом, который позволяет осуществлять жесткий отбор не только неправильно собранных белков, но и неправильно встроенных (включенных) субъединиц. В последнем случае критерием качества белков является их способность реализовывать интегральную функцию дыхательной цепи. При этом обеспечивается стабильность системы в целом. В обзоре на примере суперкомплексов, формирующих дыхательную цепь митохондрий, показано, что

этот контроль реализуется с помощью многочисленных (в основном, вакуолярных) протеиназ, различающихся по своим функциям и локализации. Таким образом, современные экспериментальные данные подтверждают сформулированные ранее автором принципы «отбора по функциональному критерию» и «стабилизации функционированием», лежащих в основе механизмов формирования субклеточных структур.

Илл. 10, библиогр. 74 назв.

Л.А.Железная, Г.С.Качалова, Р.И.Артюх, А.К.Юнусова, Т.А.Перевязова, Н.И.Матвиенко.

Никующие эндонуклеазы

стр. 107-128

Никующие эндонуклеазы – новый тип ферментов. Подобно эндонуклеазам рестрикции (рестриктазам) они узнают в двухцепочечной ДНК короткую специфическую последовательность и расщепляют ДНК в фиксированном положении относительно узнаваемой последовательности. Однако в отличие от эндонуклеаз рестрикции никующие эндонуклеазы расщепляют только одну, predeterminedенную, цепь. До недавнего времени предполагалось, что никующие эндонуклеазы являются природно мутировавшими эндонуклеазами рестрикции, утратившими способность к димеризации и, как следствие, способность расщеплять вторую цепь ДНК. Нами показано, что никующие эндонуклеазы являются одной из субъединиц гетеродимерных эндонуклеаз рестрикции. В обзоре рассмотрены механизмы, используемые различными эндонуклеазами рестрикции для расщепления ДНК по двум цепям, конструирование на их основе искусственных никующих эндонуклеаз и применение никующих эндонуклеаз в молекулярной биологии.

Табл. 1, илл. – 6, библиогр. 47 назв.

Д.В.Бугреев, Г.А.Невинский.

Структура и механизм действия ДНК-топоизомераз IA-типа

стр. 129-158

ДНК-топоизомеразы – ферменты, отвечающие за регуляцию уровня сверхспирализации геномной ДНК. Они участвуют практически во всех жизненно важных процессах клетки, таких как репликация, транскрипция, рекомбинация, а также многих других, и являются необходимыми для нормального функционирования клеток. Для изменения топологического состояния ДНК ферменты протягивают одну цепь спирали ДНК через другую (топоизомеразы типа I) или один участок дуплекса через другой (топоизомеразы типа II). ДНК топоизомеразы первого типа подразделяются, в свою очередь, на ферменты, которые в процессе релаксации оказываются связанными с 5'- (тип IA) или 3'-фосфатной группой (тип IB), расщепляемой ДНК. В данном обзоре обобщены литературные данные по ДНК-топоизомеразам IA типа. Рассмотрены особенности структуры, функционирования и механизма действия этих ферментов.

Табл. 1, илл. 6, библиогр. 110 назв.

Л.А.Новикова, Я.В.Фалетров, И.Е.Ковалева, Ш.Мауерсбергер, В.Н.Лузиков,
В.М.Шкуматов.

**От структуры и функции ферментов биосинтеза стероидов к новым генно-
инженерным технологиям**

стр. 159-210

В обзоре представлены данные о структурно-функциональной организации цитохром P450-зависимых ферментных систем, осуществляющих биосинтез стероидных гормонов. Рассмотрены вопросы катализа превращения стероидных субстратов, важные особенности топогенеза митохондриального P450_{ssc}, способность ряда электронтранспортных ферментных систем микроорганизмов поддерживать активность P450 млекопитающих *in vitro* и *in vivo*. В обзоре также описаны принципиальные стадии создания и каталитические свойства трансгенных штаммов *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Yarrowia lipolytica*, экспрессирующих как цитохромы P450 стероидогенеза млекопитающих, так и соответствующие электронтранспортные белки. Рассмотрены достижения и перспективы, касающиеся использования таких трансгенных штаммов для целей биотехнологического синтеза и фармакологического скрининга.

Илл. 7, библиогр. 233 назв.

А.А.Василевский, С.А.Козлов, Е.В.Гришин.
Молекулярное разнообразие яда пауков

стр. 211-274

Обзорная статья посвящена яду пауков – фактору, сыгравшему важнейшую роль в эволюции этой одной из самых успешных групп живых организмов. Рассматривается уникальное молекулярное разнообразие компонентов яда, представленных веществами разнообразного строения с различными функциями – от простейших низкомолекулярных соединений до больших многодоменных белков. Особое внимание уделяется токсинам полипептидной природы: их структуре, свойствам, механизму биосинтеза.

Табл. 8, илл. 8, библиогр. 438 назв.

И.Е.Кашеверов, В.И.Цетлин.

Альфа-конотоксины в исследовании структуры и функций никотиновых рецепторов
стр. 275-318

Конотоксины – это нейротоксические пептиды, присутствующие в ядах морских моллюсков семейства Conus. Выделение пептидов, а также анализ нуклеотидных последовательностей свидетельствует о том, что в каждом яде могут содержаться сотни биологически активных пептидов. С учетом того, что известно более 700 видов моллюсков Conus, число возможных пептидов исчисляется сотнями тысяч и речь идет о природных библиотеках конотоксинов. Разные группы конотоксинов имеют различные биологические мишени: потенциал-зависимые ионные каналы, нейротранспортеры, лиганд-управляемые ионные каналы и др. Альфа-конотоксины блокируют никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR). Достоинство альфа-конотоксинов в том, что они способны различать

отдельные подтипы мышечных и нейрональных nAХР, что позволяет идентифицировать соответствующие подтипы nAХР и выяснять их роль в нормальном функционировании организма, а также при различных патологиях, в том числе и нейродегенеративных заболеваниях. В обзоре представлена информация о структурной организации и функциях nAХР; природных и синтетических альфа-конотоксинов; кристаллических структурах комплексов альфа-конотоксинов с ацетилхолин-связывающим белком (моделью лиганд-связывающих доменов nAХР) и их использовании для моделирования комплексов агонистов и антагонистов с различными подтипами nAХР, а также о конструировании и синтезе новых нейроактивных соединений.

Табл. 4, илл. 4, библиогр. 216 назв.

О.Б.Беляева, Ф.Ф.Литвин.

Пути образования пигментных форм на заключительной фотохимической стадии биосинтеза хлорофилла

стр. 319-340

На основе собственных и литературных данных представлены наиболее полные схемы, отражающие результаты исследований заключительной светозависимой стадии биосинтеза хлорофилла. В основе ее лежит фотохимическая реакция гидрирования двойной связи в молекуле предшественника (протохлорофиллида, накапливающегося в этиолированных листьях), катализируемая «фотоферментом» протохлорофиллид-оксидоредуктазой (ПОР) с участием НАДФН. В обзоре рассматриваются превращения всех трех компонентов этого активного комплекса: хромофора, включенного в пигмент-белковые комплексы, ПОР и НАДФН.

Представлена схема сложной разветвленной цепи реакций, инициируемых фотохимическим превращением пигмент-белковых комплексов протохлорофиллида. Прослежены пути биосинтеза основной массы хлорофилла, антенны и минорных пигментных компонентов двух фотосистем фотосинтеза (ФС 1 и ФС 2). Выяснен путь биосинтеза феофетина *a* – первичного акцептора электронов в ФС 2. Рассмотрены особенности протекания заключительной стадии биосинтеза хлорофилла на всех этапах развития листьев, начиная от этиолированных зародышевых листьев до полностью сформированных зеленых листьев растений. Анализируются схемы каталитического цикла ПОР, участвующего в биосинтезе хлорофилла, которые получены в результате исследований на целых листьях и на искусственных тройных комплексах: НАДФН-протохлорофиллид-ПОР.

Илл. 3, библиогр. 92 назв.

Ю.А.Владимиров, Е.В.Проскурнина.

Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция

стр. 341-388

В обзоре рассмотрено применение хемилюминесценции для изучения реакций свободных радикалов в клетках и тканях человека и животных. Исторически изучение собственного

(сверхслабого) свечения сменилось измерением ХЛ в присутствии химических активаторов (ХЛ-зондов) и физических активаторов (сенсibilизаторов) свечения, что сделало метод существенно более чувствительным и специфичным. Методы ХЛ и ЭПР являются прямыми методами изучения радикалов, но преимущество метода ХЛ заключается в том, что интенсивность ХЛ прямо пропорциональна стационарной концентрации радикалов, ответственных за свечение (в первую очередь, радикалов кислорода и липидов), независимо от активности этих радикалов. Рассмотрены механизмы ХЛ-реакций в отсутствие активаторов и в присутствии люминола и люцигенина. Приведены примеры разнообразного применения метода ХЛ в медико-биологических и клинических исследованиях, в том числе для оценки фагоцитарной активности клеток, антиоксидантной активности, определения токсичности и других целей.

Илл. 10, библиогр. 225 назв.

А.С.Соболев.

**Модульные нанотранспортеры противораковых лекарств, придающие им
клеточную специфичность и большую эффективность**

стр. 389-404

Обзор посвящен искусственным модульным нанотранспортерам (МНТ) полипептидной природы для доставки лекарственных агентов в клетки-мишени, а в них – в заданный клеточный компартмент, например, в ядро. В основе разрабатываемого подхода – использование процессов внутриклеточного транспорта, характерного практически для всех клеток, в т.ч. и раковых. 1-й модуль МНТ – лигандный – осуществляет двойную функцию: специфическое «узнавание» раковой клетки-мишени и проникновение в эту клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Продвижение МНТ внутри клетки по этому пути диктует необходимость обеспечения МНТ эндосомолитическим модулем, позволяющим «сойти» с эндоцитозного пути еще до попадания в лизосомы, чтобы успеть провзаимодействовать с импортинами. Для этой цели в качестве 2-го модуля используется полипептидный фрагмент, способный вызывать дефекты в мембранах лишь при рН эндосом. Доставка в клеточное ядро обеспечивается 3-м модулем, содержащим аминокислотную последовательность ядерной локализации, «узнаваемую» импортинами, находящимися в бесструктурной части цитоплазмы. И наконец, в МНТ включен 4-й модуль – носитель для присоединения транспортируемого лекарства. В зависимости от типа лигандного модуля получены МНТ к различным типам клеток-мишеней. Каждый из модулей сохраняет свою активность в составе МНТ: так, лигандные модули с высоким сродством связываются с целевыми рецепторами, а модуль с последовательностью ядерной локализации – с импортинами. Эндосомолитический модуль образует поры в липидных мембранах, через которые МНТ способны покидать закисляемые компартменты клеток (эндосомы). Модули в составе МНТ могут быть заменены или переставлены, что позволяет использовать их для доставки различных лекарств в разные клетки-мишени и их компартменты. Показано, что фотосенсибилизаторы и радионуклиды, применяемые для терапии рака, приобретают выраженную клеточную специфичность, а также в 10-1000 раз большую эффективность в результате доставки их в наиболее поражаемый компартмент – клеточное ядро.

Илл. 6, библиогр. 33 назв.

А.А.Замятнин.

Фрагментомика природных пептидных структур

стр. 405-428

Природное фрагментирование пептидных и других химических структур хорошо известно. По существу они являются объектом биохимических исследований. В связи с этим дано обоснование и определение понятия «фрагментом», представляющего собой совокупность всех фрагментов одного вещества, а также глобального фрагмента всех химических компонентов живых организмов. Описано, как в природе образуются белково-пептидные фрагменты, какие экспериментальные и теоретические методы используются для их исследования, а также математические характеристики фрагментов. Детально рассмотрены отдельные фрагменты всех субъединиц и полного фрагмента казеина. С помощью компьютерного анализа выявлено структурное и функциональное многообразие его возможных фрагментов. На примере фрагментов пищевых белков показано образование в организме экзогенно-эндогенного пула олигопептидов и соответствие этих данных представлениям о структурно-функциональном континууме регуляторных молекул. Отмечена также возможная практическая важность использования природных фрагментов в диетологии, терапии, а также в области санитарной гигиены и косметики.

Табл. 2, илл. 8, библиогр. 81 назв.

А.А.Терентьев, Н.Т.Молдогазиева, К.В.Шайтан.

Динамическая протеомика в моделировании живой клетки. Белок-белковые взаимодействия

стр. 429-480

Настоящий обзор посвящен описанию, обобщению и анализу данных динамической протеомики, включая белок-белковые взаимодействия, полученных в течение последних нескольких лет. Описаны современные методы изучения белок-белковых взаимодействий. Рассмотрены свойства и принципы организации белковых сетей, а также значимость их анализа для фундаментальной медицины. Анализ белок-белковых взаимодействий и белковых сетей проведен с точки зрения системной биологии, обеспечивающей интегрированный, целостный взгляд на внутри- и межклеточные процессы при одновременном изучении их детальных механизмов. Кратко описаны математические и компьютерные методы моделирования динамических клеточных процессов, основанных на белок-белковых взаимодействиях. Отдельно рассмотрены возможности методов молекулярной динамики для моделирования межмолекулярных взаимодействий, а также анализ белковых модулей, участвующих в белок-белковых взаимодействиях. Илл. 4, библиогр. 230 назв.