

ЕЖЕГОДНИК
«УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ»

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (54-й том, 2014 год)

Е.В.Новосадова, И.А.Гривенников

**Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки: от получения до применения
в биохимических и биомедицинских исследованиях**

стр. 3-39

Обзор посвящен различным способам получения индуцированных плюрипотентных стволовых (ИПС) клеток и их применению в биохимических и биомедицинских исследованиях. Рассмотрены вирусные и невирусные способы получения ИПС клеток. Дана краткая характеристика основных факторов, необходимых для репрограммирования соматических клеток. Продемонстрировано, что хотя ИПС клетки могут быть получены из любых дифференцированных клеток организма, наиболее удобным их источников являются фибробласты кожи. Проведено сравнение свойств эмбриональных стволовых и ИПС клеток и отмечены некоторые преимущества последних для проведения биологических исследований. Рассмотрены вопросы, связанные с дифференцировкой ИПС клеток в нейральном направлении. Проведена оценка возможности использования ИПС клеток для создания клеточных моделей нейродегенеративных болезней человека и исследования молекулярных основ этих патологий, скрининга потенциальных лекарственных средств, а также и для возможного применения их в индивидуализированной клеточной терапии.

Табл. 1, илл. 7, библиогр. 140 назв.

Л.И.Патрушев, Т.Ф.Коваленко

Функции некодирующих последовательностей генома млекопитающих

стр. 39-102

Большая часть генома млекопитающих построена последовательностями нуклеотидов, некодирующими белки. Экзоны генов составляют только 3% генома человека, тогда как значение большинства остальных последовательностей для генома остается неизвестным. Исследования геномов последних лет высокопроизводительными методами показывают, что так называемая некодирующая часть генома может выполнять важные функции. На это указывают три группы экспериментальных данных: 1) около 10% последовательностей, большая часть которых локализована в некодирующих частях генома, эволюционно консервативна, а, следовательно, может нести определенную функциональную нагрузку; 2) до 99% генома млекопитающих транскрибируется с образованием кроме обычных мРНК коротких и длинных некодирующих РНК; 3) мутации в некодирующих частях генома могут сопровождаться развитием патологических состояний организма. В свете этих данных в обзоре рассмотрена функциональная роль многочисленных известных последовательностей некодирующих частей генома млекопитающих, к которым относятся *cis*-действующие регуляторные элементы генов, включая их интроны, участки метилирования ДНК, энхансеры и локус-контролирующие области, инсуляторы, S/MAR-

последовательности, псевдогены и гены некодирующих РНК, а также повторяющиеся последовательности, включая транспозоны и простые повторы центромерных и теломерных участков хромосом. Высказывается предположение, что межгенные некодирующие последовательности без определенных функций могут участвовать в пространственной организации генетических локусов в интерфазных ядрах.

Табл. 1, библиогр. 232 назв.

А.С.Сюткин, М.Г.Пятибратов, О.В.Федоров

Жгутики галофильных архей: различия в надмолекулярной организации
стр. 103-132

Жгутики архей функционально напоминают бактериальные жгутики, но структурно кардинально отличаются от них. Спиральные нити архейных жгутиков построены из белковых субъединиц, называемых флагеллинами (археллинами). Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в исследовании архейных жгутиков, в данной области остается еще множество нерешенных проблем. В предлагаемом обзоре на примере нитей жгутиков галофильных архей рассмотрены вопросы формирования этих надмолекулярных структур. Полученные сведения о структуре нитей жгутиков показывают, что их надмолекулярная организация существенно различается у разных видов галоархей.

Илл. 5, библиогр. 85 назв.

В.Е.Бычкова, Л.В.Басова, В.А.Балобанов.

Как мембранная поверхность воздействует на структуру белков
стр. 133-202

Как было предположено ранее, отрицательно заряженная поверхность мембран может служить умеренно денатурирующим агентом в клетке благодаря совместному действию локального понижения рН и диэлектрической проницаемости среды на границе раздела двух фаз. С этой точки зрения рассмотрено конформационное поведение различных белков в присутствии фосфолипидных мембран и в условиях, моделирующих непосредственное окружение мембранной поверхности. Особое внимание обращено на результаты, полученные при нейтральных рН, наблюдаемых в клеточных условиях. Сопоставление структурных данных для различных белков в присутствии отрицательно заряженных мембран и в водно-спиртовых смесях позволяет заключить, что тенденция конформационных превращений сходна в этих случаях. Под влиянием обоих денатурантов в определенных условиях белки утрачивают жесткую третичную структуру, но сохраняют вторичную.

Для подтверждения вышеизложенного проанализированы пути взаимодействия белков и мембран, которые включают в себя процессы транслокации белков через мембраны, типы проникновения токсинов в клетку, модулирования функции и активности белков и их агрегации, связанной с возникновением заболеваний человека. Проведенный анализ позволяет понять, какие силы могут воздействовать на структуру

белка, если белок функционирует в поле мембраны, и в каких случаях на это необходимо обращать особое внимание.

Табл. 2, илл. 7, библиогр. 195 назв.

Н.В.Довидченко, Е.И.Леонова, О.В.Галзитская
Механизмы образования амилоидных фибрилл

стр. 203-230

Амилоиды и амилоидоподобные агрегаты представляют собой протяженные неразветвленные фибриллы, состоящие из бета-структур отдельных мономеров, ориентированных перпендикулярно оси фибриллы и расположенных стопкой, точно друг под другом. По своим физико-химическим свойствам амилоидные фибриллы больше напоминают синтетические полимеры, чем обычные белки, так как устойчивы к воздействиям денатурирующих агентов и протеаз. Их механическая стойкость соизмерима с паутиной, которая, несмотря на способность растягиваться, оказывается прочнее стали. Неудивительно, что большая группа заболеваний сопровождается отложением в органах амилоидных фибрилл. К патологиям, вызываемым накоплением неправильно свёрнутых белков, относятся также и такие известные нейродегенеративные заболевания, как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. К этой же группе относятся муковисцидоз, некоторые типы диабетов и наследственных катаракт. Для каждого типа амилоидоза характерна агрегация определенного типа белка, который в норме является растворимым, это приводит к специфическим нарушениям функций соответствующих органов. Поэтому необходимо понимание процесса преобразования «нативных» белков в амилоидные фибриллы, для того чтобы прояснить, каким образом эти молекулы достигают такой прочности и какие ключевые элементы этого процесса определяют путь неправильного сворачивания белков. В обзоре собрана и проанализирована информация о механизмах образования и биохимических свойствах амилоидных фибрилл.

Илл. 2, библиогр. 142 назв.

Д.И.Осмаков, Я.А.Андреев, С.А.Козлов
Кислоточувствительные рецепторы и их модуляторы

стр. 231-266

По современным представлениям одними из важнейших рецепторов, воспринимающих изменения pH в организме, являются кислоточувствительные ионные каналы (ASIC). Они представляют собой протонактивируемые Na⁺-селективные каналы, которые экспрессируются в нейронах центральной и периферической нервной системы. В последнее время такие каналы привлекают к себе все большее внимание, поскольку они вовлечены в различные физиологические процессы, происходящие в организме. Снижение pH в тканях может происходить как в норме (например, при накоплении молочной кислоты, высвобождении протонов при гидролизе АТФ), так и при патологии (воспалительные процессы, ишемический инсульт, повреждение тканей и эпилептический припадок). Эти процессы сопровождаются неприятными болевыми ощущениями, которые могут быть непродолжительными, но могут приводить и к хроническим воспалительным

заболеваниям. Модуляторы активности каналов могут служить потенциальными кандидатами для создания новых эффективных лекарственных препаратов обезболивающего и нейропротекторного действия. В обзоре собрана информация по основным структурным и функциональным данным, а также физиологической роли каналов. Помимо этого, приводится описание всех известных лигандов каналов и их практической значимости.

Табл. 1, илл. 4, библиогр. 161 назв.

С.Н.Орлов, С.В.Кольцова, Л.В.Капилевич, Н.О.Дулин и С.В.Гусакова

Котранспортеры катионов и хлора: регуляция, физиологическое значение и роль в патогенезе артериальной гипертензии

стр. 267-298

В обзоре рассматриваются принципы функционирования, молекулярные механизмы регуляции и физиологическое значение переносчиков, осуществляющих электронейтральный симпорт натрия, калия и хлора ($\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ котранспорт), калия и хлора (K^+, Cl^- котранспорт) и натрия и хлора (Na^+, Cl^- котранспорт). Особое внимание уделяется вовлечению хлор-сопряженных переносчиков одновалентных катионов в регуляцию объема клеток и внутриклеточной концентрации хлора, а также новым данным о роли универсальной изоформы $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ котранспортера (NKCC1) в регуляции сокращения гладких мышц сосудов и активности GABA_A рецепторов. Представлены данные об активации NKCC1 при гипертонической болезни и его роли в долгосрочном поддержании повышенного системного артериального давления и миогенного ответа сосудов микроциркуляторного русла.

Илл. 7, библиогр. 142 назв.

Е.В.Калинина, Н.Н.Чернов, М.Д.Новичкова.

Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов

стр. 299-348

Значительная роль в системе антиоксидантной защиты и редокс-зависимой регуляции принадлежит глутатиону (GSH) и глутатион-зависимым ферментам. За последнее десятилетие выявлены принципиально новые особенности участия глутатион-зависимых ферментов (глутатионтрансферазы и глутаредоксина) в процессах пролиферации, апоптоза, фолдинга белка, клеточного сигналинга. Восстановленный глутатион (GSH) является важным внутриклеточным антиоксидантом, участвует в процессах клеточной детоксикации за счет реакций конъюгации, катализируемых глутатионтрансферазами, а также играет особую роль в поддержании клеточного редокс-статуса за счет участия в тиол/дисульфидном обмене, что обеспечивает регуляцию целого ряда функций клетки, в том числе регуляцию генной экспрессии, активности отдельных ферментов и ферментных систем. Сохранение оптимального для клетки соотношения GSH/GSSG является существенным для ее жизнеспособности. Снижение уровня восстановленного GSH ниже

показателей нормы может служить индикатором нарушения клеточного редокс-статуса и изменения редокс-зависимой регуляции генов. Нарушение внутриклеточного баланса GSH наблюдается при ряде патологий, включая злокачественные новообразования. Следствием нарушения этого соотношения являются существенные изменения в механизме клеточного редокс-зависимого сигналинга, контролируемого как неферментативно, так и ферментативно при участии изоформ глутатионтрансферзы и глутаредоксина. Настоящий обзор представляет попытку обобщить данные последних лет о роли глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции клеточных редокс-зависимых процессов.

Илл. 4, библиогр. 185 назв.

Т.В.Тихонова, В.О.Попов.

**Структурные и функциональные исследования мультигемовых цитохромов *c*,
вовлеченных в экстраклеточный транспорт электронов в процессах
диссимиляторной бактериальной металлоредукции**

стр. 349-384

Бактерии, использующие нерастворимые формы соединений металлов в качестве акцепторов электронов в диссимиляторных процессах, широко распространены в природе. Перенос электронов от пула восстановленных хинонов в цитоплазматической мембране через периплазму на внешнюю сторону наружной клеточной мембраны и далее на экстраклеточный акцептор является ключевой стадией в процессе диссимиляторной бактериальной металлоредукции. Решающую роль в процессе экстраклеточного электронного транспорта играют мультигемовые цитохромы *c*. Наиболее изучен этот процесс для бактерии *Shewanella oneidensis* MR-1. В обзоре рассматриваются имеющиеся в настоящее время сведения о составе, строении и функциях мультигемовых цитохромов *c* и их функциональных комплексов, участвующих в экстраклеточном транспорте электронов у бактерии *Shewanella oneidensis*.

Илл. 6, библиогр. 124 назв.

Т.В.Кулаковская, Л.П.Личко, Л.П.Рязанова.

Разнообразие фосфорных резервов микроорганизмов

стр. 385-412

Фосфорные соединения являются необходимыми компонентами земной биомассы и метаболизируются всеми живыми организмами. В условиях избытка фосфорных соединений в среде микроорганизмы накапливают резервные фосфорные соединения, которые расходуют при недостатке фосфора. Эти соединения разнообразны по химической природе и выполняют в микробной клетке не только роль относительно инертных резервов фосфора, но и структурные, шунтирующие и регуляторные функции. Наиболее распространенным фосфорным резервом у микроорганизмов служат неорганические полифосфаты, однако у некоторых бактерий и архей эту роль выполняют малорастворимые фосфаты магния. Известны примеры фосфорных резервов органической природы,

например, фосфоманнан дрожжей *Kuraishia capsulata*. В обзоре также рассматривается накопление запасных фосфорных соединений в модельных лимитированных условиях, в водоемах, активированных илах очистных сооружений, микоризе и значение минеральных фосфорных соединений у млекопитающих.

Табл. 5, илл. 5, библиогр. 112 назв.

А.Г.Рогов, Е.И.Суханова, Л.А.Уральская, Д.А.Аливердиева, Р.А.Звягильская.

Альтернативная оксидаза: распространение, индукция, свойства, структура, регуляция, функции

стр. 413-456

Важной особенностью дыхательной цепи большинства организмов аэробного типа обмена является сосуществование наряду с фосфорилирующей цитохромной цепью нечувствительного к действию цианида и антимицина А окислительного пути с так называемой альтернативной оксидазой (АО) в качестве терминальной оксидазы. В работе приведены сведения об истории открытия АО. Представлены доказательства, что АО широко распространена среди организмов разной степени сложности и не ограничивается царством растений. Не найдена она только у архей, млекопитающих, некоторых дрожжей и простейших. Методами биоинформатики найдены последовательности АО у представителей разных таксономических групп и на основе множественного выравнивания этих последовательностей построено филогенетическое дерево, воспроизводящее возможную эволюцию АО. Описаны способы активации АО, ее регуляции, регуляторные взаимоотношения с основной дыхательной цепью. Суммированы данные о свойствах АО, о кодирующих АО генах, экспрессирующихся как конститутивно, так и индуцируемых различными факторами. Собраны сведения о структуре АО, ее активного центра и сайта связывания убихинона. Описаны важнейшие функции АО, связанные в ряде случаев с выживанием клеток, с оптимизацией дыхательного обмена, защитой от избыточных активных форм кислорода и азота, с адаптацией к меняющимся источникам питания, биотическим и абиотическим факторам стресса. Подчеркивается, что функции АО могут быть не взаимоисключающими, а дополняющими друг друга. Приведены примеры использования АО в качестве важного инструмента для борьбы с пагубными последствиями ограничения активности основной дыхательной цепи в клетках и целых животных.

Илл. 3, библиогр. 228 назв.

М.К.Куханова, А.Н.Коровина, С.Н.Кочетков.

Вирус простого герпеса человека: жизненный цикл и поиск ингибиторов

стр. 457-494

По данным ВОЗ около 90% населения земного шара являются носителями различных типов вируса герпеса, который либо находится в латентной форме, либо становится причиной таких заболеваний, как оральный и генитальный герпес, конъюнктивит, опоясывающий лишай, саркома Капоши и др. Вирус герпеса практически всегда сопровождает ВИЧ-инфекцию, что осложняет течение последней. Наиболее распространенным среди семейства вирусов герпеса является вирус герпеса простого типа 1 (ВПГ-1). Обзор

посвящен структурной организации ВПГ-1, механизмам репликации вируса и стратегии поиска его ингибиторов, в частности созданию депо-форм препаратов с улучшенной биодоступностью и пониженной токсичностью. Обобщены литературные и собственные данные результатов молекулярно-генетического анализа штаммов ВПГ-1, резистентных к антигерпетическим препаратам.

Илл. 7, библиогр. 110 назв.