

ЕЖЕГОДНИК
«УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ»

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (56-й том, 2016 год)

Г.И.Макаров, Т.М.Макарова, Н.В.Сумбатьян, А.А.Богданов

Исследование рибосомы методами моделирования молекулярной динамики

(стр. 3-24)

АННОТАЦИЯ

Рибосома как сложная молекулярная машина претерпевает значительные конформационные перестройки в ходе синтеза полипептидных цепей белков. В настоящем обзоре обсуждаются результаты последних работ по изучению функционирования рибосом методом моделирования ее молекулярной динамики. Показано, что с помощью различных модификаций этого метода удастся получить ответы на многие вопросы, которые не могут быть решены современным рентгено-структурным анализом и высокоразрешающей криоэлектронной микроскопией, а также биохимическими методами. Особенно полезную информацию моделирование молекулярной динамики в сочетании с перечисленными выше подходами дает при анализе механизмов перемещения тРНК по рибосоме, а также событий, происходящих в рибосомном туннеле, и действия антибиотиков на структуру рибосомы.

Илл. 1, библиогр. 42 назв.

И. В. Митрошин, М. Б. Гарбер, А. Г. Габдулхаков

Исследования структуры L12/P-выступа рибосомы

(стр. 25-52)

АННОТАЦИЯ

Обзор содержит последние данные по структуре одного из функционально-важных доменов рибосомы – L12/P-выступа большой рибосомной субчастицы. Это наиболее подвижный участок рибосомы, который присутствует в рибосомах всех живых организмов и принимает участие во взаимодействии рибосомы с факторами трансляции. Различия в структуре входящих в этот выступ рибосомных белков (несмотря на их общее сходство) определяют специфичность взаимодействия рибосом эукариот и прокариот с соответствующими белковыми факторами. В данном обзоре подробно рассмотрены работы по структуре бактериальных, архейных и эукариотических белков, формирующих рибосомный L12/P-выступ, а также структурные аспекты взаимодействия комплексов этих белков с рибосомной РНК.

Табл. 1, илл. 3, библиогр. 93 назв.

Н.Г.Долиная, А.М.Оглоблина, М.Г.Якубовская

Структура, свойства и биологическое значение G-квадруплексов ДНК и РНК. Взгляд через 50 лет после их открытия

(стр. 53-154)

АННОТАЦИЯ

Наиболее активно изучаемыми неканоническими формами нуклеиновых кислот являются G-квадруплексы (G4), которым приписывается важная роль в регуляции ключевых биологических процессов в нормальных и патологических клетках. В настоящем обзоре обобщены результаты публикаций последних лет, которые существенно изменили научные взгляды на разные аспекты квадруплексной проблематики. Рассмотрены современные представления о полиморфизме ДНК-квадруплексов, о факторах, влияющих на термодинамику и кинетику образования и разрушения G4, о структурной организации мультиквадруплексных систем, о конформационных особенностях рибонуклеотидных G4 и гибридных ДНК-РНК-квадруплексов. Представлены данные о локализации G4-мотивов в геномах эукариот, бактерий и вирусов; охарактеризованы G4-специфичные низкомолекулярные соединения и белки и механизмы их взаимодействия с квадруплексами. В обзоре обсуждается новая информация о структуре и стабильности G4 в теломерных ДНК и промоторах онкогенов, а также доказательства существования G-квадруплексов в клеточных системах. Особое внимание уделено новым экспериментальным подходам (манипулирование отдельными молекулами, техника оптических и магнитных пинцетов, оригинальные химические методики, детекция G4 *in situ*, ЯМР-спектроскопия на клеточном уровне), с помощью которых осуществлен прорыв в изучении структуры и функций G-квадруплексов.

Илл. 10, библиогр. 426 назв.

М.А.Эльдаров, С.А.Кишковская, Т.Н.Танащук, А.В.Марданов

Геномика и биохимия винных штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*

(стр. 155-196)

АННОТАЦИЯ

Дрожжи-сахаромицеты на протяжении тысячелетий используются человеком для производства пива, вина, хлеба, других ферментированных продуктов. Длительная «неосознанная» селекция и доместикация привели к отбору сотен штаммов с нужными производственными признаками, обладающими существенными фенотипическими и генетическими отличиями от своих диких предков.

В обзоре обобщены результаты последних исследований в области расшифровки геномов винных штаммов сахаромицетов, применения методов сравнительной геномики для изучения механизмов эволюции дрожжевого генома в условиях искусственного отбора, использования геномных и постгеномных подходов для идентификации молекулярной природы важных для виноделия характеристик коммерческих штаммов сахаромицетов. Кратко изложены сведения о метагеномике микробных сообществ винограда и вина, динамики дрожжевой и бактериальной микрофлоры в процессах винообразования. Отдельный раздел обзора посвящен физиологическим, генетическим и биохимическим особенностям хересных штаммов дрожжей, используемых для получения биологически-выдержанных вин.

Обзор призван убедить читателя в эффективности применения новых геномных и постгеномных технологий как инструментов для разработки стратегий направленного

отбора и создания новых штаммов с помощью «классических» и современных методов, совершенствования технологий виноделия.

Табл. 3, илл. 3, библиогр. 149 назв.

С.В.Хороненкова

Механизмы неканонической активации АТМ-киназы

(стр. 197-210)

АННОТАЦИЯ

АТМ является признанным мастер-регулятором клеточного ответа на повреждения ДНК. Классический механизм активации АТМ-киназы включает ее мономеризацию в ответ на двунитевые разрывы ДНК с последующим фосфорилированием более тысячи субстратов, обеспечивающим регуляцию прогрессии клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. В данном обзоре рассмотрены новейшие экспериментальные доказательства существования неканонических механизмов активации АТМ в ответ на стимулы, отличные от двунитевых разрывов ДНК, такие как структурные изменения цитоскелета и хроматина, РНК–ДНК гибриды и одностебельные разрывы ДНК. Обсуждается роль неканонической активации киназы в этиологии мультисистемного заболевания атаксия-телеангиэктазия, вызванного инактивацией функции АТМ.

Илл. 2, библиогр. 81 назв.

А.Ю.Хапчаев, В.П.Ширинский

Киназа легких цепей миозина MYLK1: анатомия, взаимодействия, функции и механизмы регуляции

(стр. 211-258)

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен рассмотрению и обобщению результатов молекулярных и клеточно-биологических исследований киназы легких цепей миозина (КЛЦМ, MYLK1), ключевого регулятора клеточной подвижности. Обсуждается структура и регуляция сложного гена *mylk1*, доменная организация продуктов этого гена, их взаимодействия с другими белками и посттрансляционные модификации, которые в совокупности могут определять роль и место КЛЦМ в физиологических и патологических реакциях клеток и организма в целом. Оценен трансляционный потенциал КЛЦМ как молекулярной мишени для создания новых лекарственных средств.

Илл. 2, библиогр. 194 назв.

Н. Сандбо, Л. В. Смольянинова, С. Н. Орлов и Н. О. Дулин
Регуляция дифференцировки и функционирования миофибробластов сигнальной системой цитоскелета

(стр. 259-282)

АННОТАЦИЯ

Цитоскелет состоит из трех типов белковых структур – микрофиламентов, промежуточных филаментов и микротрубочек. Каждая из этих структур выполняет различную роль в контроле формы, деления, сокращения, подвижности клеток и в других клеточных реакциях. Цитоскелет, кроме механических функций, принимает участие в восприятии внеклеточных сигналов и запускает дополнительные сигналы во внеклеточный матрикс, выполняя, таким образом, ключевую роль в проведении внеклеточных сигналов посредством динамического вовлечения разнообразных элементов внутриклеточной сигнальной системы. В обзоре нами суммированы современные представления о роли цитоскелета в сигнальных механизмах, приводящих к дифференцировке фибробластов в миофибробласты – процессе, сопровождающемся накоплением сократительных белков и секрецией внеклеточных белков, вовлеченных как в заживление ран в ответ на воспаление, так и в фиброз тканей при ряде патологических состояний. Подробно обсуждается регуляция микрофиламентами и микротрубочками сигнальных путей фактора ответа сыворотки (SRF) и Nippro, а также регуляция промежуточными филаментами синтеза коллагена.

Илл. 2, библиогр. 115 назв.

Т.А.Валуева, Б.Ц.Зайчик, Н.Н.Кудрявцева
Роль протеолитических ферментов во взаимодействии фитопатогенных микроорганизмов с растениями

(стр. 283-304)

АННОТАЦИЯ

В процессе эволюции растения выработали механизмы, позволяющие им успешно противостоять различного рода патогенным микроорганизмам. Важнейшими компонентами подавляющего большинства таких механизмов являются вещества белковой природы. Среди них важную группу составляют протеолитические ферменты. В обзоре анализируются имеющиеся в литературе и собственные данные о различных формах участия этих ферментов в процессе патогенеза растений. Обсуждается действие протеиназ микроорганизмов и некоторых других белков-эффекторов. Значительное внимание уделено процессам индукции протеиназ в растениях в ответ на повреждение и инфицирование микроорганизмами. Изучение свойств протеиназ патогенных грибов позволит создать препараты для борьбы с болезнями растений вместо фунгицидов.

Табл. 1, библиогр. 106 назв.

В.Д.Никитушкин, Г.Р.Демина, А.С.Капрельянц

Белки RPF – факторы реактивации покоящихся форм актинобактерий

(стр. 305-336)

АННОТАЦИЯ

В ответ на наступление неблагоприятных для роста условий неспорулирующие бактерии переходят в состояние покоя с формированием специализированных покоящихся форм, характеризующихся низкой метаболической активностью и устойчивостью к антибиотикам. Такие покоящиеся формы могут быть реактивированы в присутствии секретируемых бактериями белков семейства Rpf (Resuscitation promoting factors), обладающих пептидогликан-гидролазной активностью и являющихся аутокринными факторами роста бактерий. Значительный интерес к белкам Rpf связан с их участием в реактивации покоящихся форм *Mycobacterium tuberculosis*, что является ключевым звеном в активации латентного туберкулеза - заболевания, которому подвержена треть населения планеты. В экспериментах с мутантными формами Rpf и делеционными по этим белкам штаммами продемонстрирована связь между активностью белков Rpf и возможностью реактивации микобактерий как *in vitro*, так и *in vivo*. В данном обзоре рассматриваются возможные механизмы реактивирующей способности белков Rpf, в том числе связанные с возможным участием продуктов гидролиза клеточной стенки под действием белков Rpf – муропептидов в качестве сигнальных молекул. Уникальные способности белков Rpf реактивировать покоящиеся формы микобактерий и стимулировать их размножение позволяют данным белкам занять свою нишу в медицине – в диагностике, в создании субъединичных антитуберкулезных вакцин.

Илл. 7, библиогр. 84 назв.

Г.Б.Постникова и Е.А.Шеховцова

Гемоглобин и миоглобин как восстановительные реагенты в биологических системах. Редокс-реакции глобинов с солями и комплексами меди и железа

(стр. 337-376)

АННОТАЦИЯ

Наряду с обратимым связыванием O₂ дыхательные белки семейства глобинов - гемоглобин и миоглобин способны вступать в редокс-реакции с солями и комплексами меди и железа, в том числе биологически важными. В роли восстановительных реагентов HbO₂ и MbO₂, присутствующие в клетках в больших количествах, могут играть существенную роль в поддержании редокс-потенциала клетки и преодолении окислительного стресса. Комплексы Cu²⁺ с высокими редокс-потенциалами (E₀ 200–600 mV) и высокой константой стабильности, [Cu(phen)₂]²⁺, [Cu(dmphen)₂]²⁺ и CuDTA, окисляют ферропроизводные глобинов путем простого внешнесферного переноса электрона через перекрывание "π"-орбиталей гема и металлического комплекса. Менее сильные окислители, Cu²⁺, CuEDTA, CuNTA, CuCit, CuATP и CuHis (E₀ 100–150 mV) реагируют через предварительное связывание с белком с заменой лигандов металла на белковые группы (сайт-специфический перенос электрона). Окисление HbO₂ и MbO₂ феррицианидом калия и комплексами трехвалентного железа с NTA, EDTA, CDTA, ATP, 2,3-DPG, цитратом и пирофосфатомPPi осуществляется в основном путем простого внешнесферного переноса электрона через экспонированный край гема, а скорость реакции коррелирует с разностью потенциалов действующих реагентов и их скоростями самообмена в соответствии с теорией Маркуса для этого механизма. В случае же редокс-реакций LbO₂ сои с карбоксилатными комплексами Fe в отличие от его реакции с феррицианидом делается вывод в пользу сайт-

специфического механизма переноса электрона, однако те же реагенты, как показано, окисляют близкие по структуре MbO₂ и Cyt b₅ путем простого внешнесферного механизма. Наиболее интересен для биологии процесс превращения функциональных оксиглобинов в окисленную мет-форму в присутствии небольшого количества металлического соединения (катализ), что было известно ранее только для ионов и комплексов Cu²⁺ со средним редокс-потенциалом. Показано, что основной вклад в скорость редокс-реакции должно вносить комплексообразование меди с «внутренними» остатками, His97 (0.66 нм от гема), образующим Н-связь с СОО-группой гемового пропионата, и дистальным His64, сродство которых к меди существенно меньше, чем «поверхностных» гистидинов и которые недоступны для модификации химическими реагентами. Впервые показано, что высокопотенциальный комплекс железа, феррицианид калия (Е_о 400 mV) в концентрации 5–20% от концентрации MbO₂, катализирует его окисление до метMb. Механизм катализа включает комплексообразование ферроцианидного аниона с MbO₂ в районе His119, обусловленное наличием здесь большого локального положительного ЭП, а также полости подходящего размера для встраивания аниона [Fe(CN)₆]⁴⁻, «кармана», который образован остатками Lys16, Ala19, Asp20, His24 и Arg118. Быстрое реокисление связанного ферроцианида O₂ с участием протонов, что необходимо для замыкания каталитического цикла, в отличие от медленного окисления [Fe(CN)₆]₄ - в растворе обеспечивается за счет оптимального расположения соседних протонированных His113 и His116, как это реализуется в активном центре фермента.

Табл. 5, илл. 7, библиогр. 76 назв.

Д.Ю.Рязанцев, Д.В.Воронина, С.К.Завриев
Иммуно-ПЦР: достижения и перспективы

(стр. 377-410)

АННОТАЦИЯ

Метод иммуно-ПЦР объединяет преимущества иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции, которая используется в иПЦР как способ «проявления» взаимодействия антиген–антитело. иПЦР позволила перенести чувствительность классической ПЦР на объекты, традиционно детектируемые методом ИФА. Потенциально метод может достигать очень высокой чувствительности при детекции: порядка фемтограмм/мл. Однако иПЦР не приобрел широкого распространения. Целью настоящего обзора является попытка осветить особенности метода иПЦР, а также показать основные аспекты его развития и применения за последнее время.

Табл. 1, илл. 5, библиогр. 108 назв.

Л.А.Дыкман, Н.Г.Хлебцов

Биомедицинское применение многофункциональных золотых наноконпозитов

(стр. 411-450)

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия, благодаря появлению новых данных об уникальных оптических и физико-химических свойствах золотых наночастиц, началось их активное применение в различных диагностических и терапевтических целях. Наряду с конъюгатами коллоидного золота, в последние годы наблюдается заметный рост публикаций, посвященных синтезу и

применению многофункциональных нанокомпозитов. Настоящий обзор посвящен применению в биомедицине многофункциональных наночастиц, которые можно получить тремя способами. Первый способ состоит в создании композитных наноконструкций, различные компоненты которых предназначены для реализации как диагностических, так и терапевтических функций. Во-вторых, с помощью новых методов биоконъюгации золотые наночастицы могут быть функционализированы набором различных молекул, позволяющим сочетать диагностические и терапевтические функции в одной лечебной процедуре. Наконец, третий способ получения многофункциональных наночастиц состоит в объединении первых двух подходов, в котором композитная наночастица дополнительно функционализуется молекулами с различными свойствами.

Илл. 7, библиограф. 225 назв.