

ЕЖЕГОДНИК
«УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ»

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (53-й том, 2013 год)

И.А.Елисеева, Д.Н.Лябин, Л.П.Овчинников.

Поли(А)-связывающие белки: строение, функции и регуляция активности
стр. 3-34

РНК-связывающие белки играют существенную роль в жизни мРНК. Одними из наиболее интересных представителей этого класса являются поли(А)-связывающие белки (РАВРs). Они обладают повышенным сродством к А-богатым участкам мРНК и, связываясь с поли(А)-хвостом, принимают участие практически во всех мРНК-зависимых процессах. Участие РАВРs в большом спектре мРНК-зависимых процессов определяется не только взаимодействием с мРНК, но и с большим количеством белков-партнеров. В клеточном ядре РАВРs принимают участие в полиаденилировании и определении длины растущего поли(А)-хвоста и, вероятно, в экспорте мРНК. В цитоплазме РАВРs участвуют в регуляции инициации трансляции. В процессах деградации и стабилизации мРНК РАВРs могут как защищать мРНК, связываясь с поли(А)-хвостом, так и стимулировать деградацию, привлекая к мРНК белки деаденилазного комплекса. В данном обзоре рассмотрены современные представления об участии РАВРs в мРНК-зависимых процессах, а также особенности регуляции их количества и активности.

Табл. 1, илл. 5, библиогр. 154 назв.

С.Боши-Мюллер, Ю.Моторин.

**Химия проникает в биологию нуклеиновых кислот: ферментативные механизмы
модификации РНК**
стр. 35-58

Модифицированные нуклеотиды найдены во всех царствах живого и присутствуют почти во всех типах внутриклеточных РНК, включая тРНК, рРНК, sn(sno)РНК, мРНК и недавно открытых регуляторных РНК. В общей сложности, охарактеризовано и с помощью различных аналитических методов локализовано внутри РНК более 110 химически различных модификаций РНК. Однако, впечатляющий перечень известных модифицированных нуклеотидов определенно еще не полон, главным образом, из-за трудностей в идентификации и характеристики этих необычных остатков в некоторых внутриклеточных РНК.

Модифицированные остатки в ДНК образуются как в ферментативных реакциях (как, например, метилирование ДНК), так и в спонтанных химических реакциях, инициируемых окислительным повреждением. Напротив, все модифицированные остатки, охарактеризованные во внутриклеточных молекулах РНК, образуются в результате специфического действия РНК-модифицирующих ферментов, которые с высокой специфичностью распознают свои РНК-субстраты. С точки зрения химии, эти ферменты РНК-модификации демонстрируют огромное разнообразие и используют в ферментативном катализе различные низкомолекулярные кофакторы (или ко-субстраты).

В зависимости от природы основания-мишени и ко-субстрата, используются различные химические механизмы для подходящей активации основания и ко-субстрата в активном центре фермента.

В данном обзоре нами обобщены данные по ферментативным механизмам, вовлеченным в образование различных метилированных нуклеотидов в РНК, а также образование остатков псевдоуридина, которые являются высококонсервативными почти для всех живых организмов. Другими интересными механизмами являются тиолирование остатков уридина с помощью ThiI и реакция замены гуанина, катализируемая TGT. В ходе последней реакции происходит обратимое расщепление N-гликозидной связи для замены исходно кодируемого гуанина на аза-гуанозиновое основание.

Несмотря на обширные исследования РНК-модификаций и ферментов РНК-модификации за последние 20 лет, наши знания точных химических стадий катализа модификации РНК все еще остаются очень ограниченными. Недавние открытия радикальных механизмов, функционирующих при метилировании оснований, ясно продемонстрировали использование природой многочисленных возможностей для осуществления этих трудных реакций.

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания ферментативных механизмов процесса модификации РНК и это знание является чрезвычайно важным не только для фундаментальной науки, но и для разработки новых терапевтических молекул.

Илл. 7, библиогр. 67 назв.

Н.А.Рябова, В.В.Марченков, С.Ю.Марченкова, Н.В.Котова, Г.В.Семисотнов.

Молекулярный шаперон GroEL/ES: процессы денатурации и ренатурации

стр. 59-80

Молекулярные шапероны представляют собой особый класс белков теплового шока (Hsp), которые ассистируют сворачивание и формирование четвертичной структуры других белков как *in vivo*, так и *in vitro*. Вместе с тем, некоторые шапероны являются сложными олигомерными белками, и одним из интригующих вопросов является - как сворачиваются сами шапероны? Наиболее интенсивно изучаемыми являются представители шаперонной системы клеток *E. coli*: GroEL (Hsp60) и GroES (Hsp 10). GroEL состоит из 14-ти идентичных субъединиц, объединенных в две взаимодействующие торцами кольцевые структуры по 7 субъединиц каждая, а взаимодействующий с ним ко-шаперон GroES – из 7-ми идентичных субъединиц, формирующих куполообразную олигомерную структуру. Несмотря на сложную четвертичную структуру, как GroEL, так и GroES достаточно хорошо сворачиваются как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако специфическая олигомеризация субъединиц GroEL зависит от присутствия его лигандов и внешних условий. В настоящем обзоре анализируются как литературные, так и собственные данные авторов по исследованию процессов разворачивания (денатурации) и сворачивания (ренатурации) этих молекулярных шаперонов и влияния на эти процессы лигандов и состава растворителя. Такого рода анализ представляется полезным для понимания механизма сворачивания не только комплекса GroEL/GroES, но и других сложных олигомерных белковых комплексов.

Илл. 2, библиогр. 86 названий.

С.С.Шишкин, Л.С.Еремина, Л.И.Ковалев, М.А.Ковалева.

AGR2, ERP57/GRP58 и некоторые другие протеин-дисульфидизомеразы человека
стр. 81-120

Рассмотрены основные свойства белков AGR2 и ERp57/GRP58 человека, а также других представителей семейства протеин-дисульфидизомераз (f-PDI). Способности к катализу реакций образования дисульфидных связей в молекулах белков, которые были выявлены и у AGR2, и у ERp57/GRP58, расценены как наиболее важный критерий определения принадлежности к f-PDI. Кроме того, у этих белков (как и у других представителей f-PDI) имеются особенности строения (например, тиоредоксин-подобные домены, особые С-концевые мотивы, характерные для белков с локализацией в эндоплазматическом ретикулуме), необходимые для определения членства в f-PDI.

Проанализированы данные, свидетельствующие о том, что оба рассматриваемых белка являются участниками процессов канцерогенеза. Особое внимание уделено материалам, указывающим на наличие у AGR2 и ERp57/GRP58 биомаркерных свойств. Отмечается, что к настоящему времени уже сложились предпосылки для начала работ по валидации AGR2 и ERp57/GRP58, и в случае успеха эти белки смогут найти применение в диагностике онкозаболеваний. Имеются и другие перспективы для продолжения исследований белков AGR2 и ERp57/GRP58, связанные, в частности, с разработками в области химиотерапии. Таким образом, предполагается, что дальнейшее изучение различных представителей f-PDI с привлечением постгеномных технологий расширит современные представления о функциях этих белков в организме человека, что, в свою очередь, будет способствовать решению актуальных биомедицинских задач.

Табл. 1, илл. 5, библиогр. 142 назв.

М.А.Хомутов, Я.Вейсель, М.Хивонен, Т.А.Кейнанен, Й.Вепсалайнен, Л.Алхонен,
А.Р.Хомутов, С.Н.Кочетков.

Регуляция метаболизма спермина и спермидина производными гидроксиламина
стр. 121-148

Биогенные полиаминов спермин, спермидин и их предшественник путресцин присутствуют в микро- миллимолярных концентрациях в клетках всех типов и жизненно необходимы для их нормального роста. Высокое содержание спермина и спермидина определяет разнообразие их клеточных функций, многие из которых на молекулярном уровне все еще остаются малоизученными, что обеспечивает поступательное развитие этой области биохимии. Опухолевые клетки имеют повышенное, по сравнению с нормальными, содержание полиаминов, что стимулирует поиск и создание новых подходов к истощению внутриклеточного пула спермина и спермидина, приводящему к замедлению роста и гибели клеток.

О-Замещенные гидроксиламины занимают заметное место среди регуляторов активности ферментов метаболизма полиаминов. Варьируя структуру алкильного заместителя в рамках одного класса химических соединений удалось получить высокоэффективные ингибиторы и регуляторы активности всех ферментов метаболизма путресцина, спермидина и спермина (за исключением FAD-зависимых сперминоксидазы и ацетилполиаминоксидазы), эффекторы системы транспорта полиаминов, а также создать активно проникающий в клетки «проингибитор» орнитиндекарбоксилазы. Обсуждаются принципы конструирования специфических ингибиторов этих ферментов, а также особенности

взаимодействия соответствующих *O*-замещенных гидроксиламинов с изолированными ферментами и эффекты в культуре клеток.

Табл. 2, илл. 7, библиогр. 99 назв.

И.А.Катруха.

Тропоновый комплекс сердца человека. Структура и функции
стр. 149-194

Тропоновый комплекс является компонентом тонких филаментов сердечной и скелетной мускулатуры и образован тремя белками - тропонином I, тропонином T и тропонином C. Данный белковый комплекс играет ключевую роль в регуляции активности скелетных мышц и миокарда, обеспечивая связь между изменением внутриклеточной концентрации кальция и развитием сокращения. Несмотря на более чем 40-летнюю историю исследования тропонина, многие особенности его функционирования остаются не до конца понятными, и на сегодняшний день существует несколько моделей, описывающих механизм работы тропонового комплекса. Тропонин имеет и важное медицинское значение. Будучи ключевым регулятором сокращения сердечной мышцы, этот белок является мишенью для кардиотонических лекарственных средств, используемых при терапии сердечной недостаточности. Ряд мутаций в генах компонентов тропонового комплекса ассоциирован с развитием различных типов кардиомиопатий. Помимо этого, на протяжении последних 25 лет специфичные для сердечной ткани изоформы тропонина I и тропонина T используются для диагностики патологий, связанных с гибелью кардиомиоцитов (инфаркт миокарда, травматическое повреждение миокарда и др.). В данном обзоре рассмотрены основные особенности строения и свойств компонентов тропонового комплекса сердца; их роль в регуляции сердечного сокращения, а также в диагностике и терапии некоторых патологий сердечной мышцы.

Илл. 6, библиогр. 303 назв.

О.М.Панасенко, И.В.Горудко, А.В.Соколов.

Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах.

стр. 195-244

Хлорноватистая кислота (НОСl) образуется в организме человека при участии ферментов семейства пероксидаз млекопитающих, главным образом миелопероксидазы, которая секретируется нейтрофилами и моноцитами в очагах воспаления. В обзоре рассмотрены реакции НОСl с основными классами биологически важных молекул (аминокислотами, белками, нуклеотидами и нуклеиновыми кислотами, углеводами, липидами), а также с неорганическими веществами, в которых образуются свободные радикалы. Образование таких свободнорадикальных интермедиатов с участием НОСl и других активных форм галогенов сопровождается развитием галогенирующего стресса, провоцирующего возникновение ряда социально-значимых заболеваний: сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, инфекционных и др, как правило, ассоциированных с воспалительной реакцией организма и характеризующихся появлением в организме

биомаркеров миелопероксидазы и галогенирующего стресса. Представляется перспективным развитие исследований, направленных на выяснение механизмов регуляции активности ферментативных систем, ответственных за образование активных форм галогенов, что позволит контролировать развитие воспалительной реакции организма.

Табл. 5, илл. 6, библиогр. 251 назв.

В.Г.Гривенникова, А.Д.Виноградов.

Генерация активных форм кислорода митохондриями

стр. 245-296

Выяснение источников и механизмов образования и распада так называемых активных форм кислорода (АФК) - цель многочисленных биохимических исследований, касающихся физиологии клеток, органов и тканей. Интерес к этой проблеме обусловлен предполагаемым или хорошо установленным участием АФК в регулировании обмена веществ и их вовлечении в патологические процессы. У эукариот митохондрии наряду с другими органеллами вносят вклад в образование и потребление (детоксикацию) АФК. В обзоре делается попытка критически систематизировать данные о митохондриальных источниках АФК и способах их качественной и количественной регистрации. Обсуждается физиологическая значимость митохондриальных АФК в возникновении патологий и старения.

Табл. 2, илл. 4, библиогр. 250 назв.

А.Н.Мальян.

Некаталитические нуклеотидсвязывающие центры: свойства и механизм участия в регуляции активности АТР-синтаз

стр. 297-322

АТР-синтазы (F_0F_1 -АТРазы) хлоропластов, митохондрий и бактерий катализируют синтез или гидролиз АТР, сопряженный с трансмембранным переносом протонов или ионов натрия. Регуляция активности АТР-синтаз осуществляется путем их обратимой инактивации при снижении трансмембранной разности электрохимических потенциалов. Считается, что инактивация предохраняет от непроизводительного гидролиза запас АТР, синтезированного в условиях достаточного притока энергии. В настоящем обзоре рассмотрен механизм нуклеотидзависимой регуляции активности АТР-синтаз и участие в нем так называемых «некаталитических» нуклеотидсвязывающих центров. Описаны свойства этих центров, их изменение при переходе от изолированного к связанному с мембраной ферменту, зависимость этих свойств от энергизации мембраны. Обсуждаются возможные механизмы участия некаталитических центров в регуляции активности АТР-синтаз.

Илл. 4, библиогр. 124 назв.

А.Г.Габдулхаков, М.В.Донцова.

Структурные исследования фотосистемы II цианобактерий

стр. 232-354

Фотосинтез - это один из самых важных процессов, происходящих в биосфере, за счет которого поддерживается жизнь на Земле. Преобразование энергии света в энергию химических связей происходит в фотореакционных центрах, к которым относится и фотосистема II. Она представляет собой сложный липид-пигмент-белковый комплекс, расположенный в мембране тилакоидов цианобактерий, зеленых водорослей и растений. Фотосистема II осуществляет первую стадию преобразования световой энергии, приводящую к разложению воды на молекулярный кислород, протоны и электроны через серию последовательных реакций. В последние годы произошел значительный прогресс в определении пространственных структур ФС II из различных цианобактерий. В данном обзоре рассматривается текущее состояние кристаллографических исследований фотосистемы II.

Табл. 2, илл. 4, библиогр. 101 назв.

Г.В.Отрохов, О.В.Морозова, И.С.Васильева, Г.П.Шумакович, Е.А.Зайцева, М.Е.Хлупова,
А.И.Ярополов.

Биокаталитический синтез электропроводящих полимеров и перспективы его использования

стр. 355-386

Рассмотрены ферментативные методы синтеза электропроводящих полимеров, физико-химические свойства получаемых продуктов, механизм протекания реакций, кратко охарактеризованы ферменты, участвующие в окислительной полимеризации мономеров, и приведены примеры практического использования ферментативно синтезированных электропроводящих полимеров.

Табл. 1, илл. 6, библиогр. 146 назв.

Б.И.Курганов.

Антиагрегационная активность шаперонов и её количественная оценка

стр. 387-414

Обсуждаются методы количественной оценки антиагрегационной активности шаперонов белковой природы (в первую очередь, малых белков теплового шока) и химических шаперонов, в число которых входят аминокислоты, углеводы, полиамины и циклодекстрины. Предложены способы оценки начальной скорости агрегации белкового субстрата и длительности лаг-периода на кинетических кривых агрегации на основе анализе начальных участков зависимостей интенсивности светорассеяния или кажущегося оптического поглощения от времени. Обсуждается возможность определения стехиометрии комплекса шаперон-белковый субстрат из зависимости начальной скорости агрегации от отношения концентраций шаперона белковой природы и белкового субстрата.

Для оценки эффективности защитного действия химических шаперонов предложено использовать величину $[L]_{0.5}$ - концентрацию химического шаперона, при которой начальная скорость агрегации белкового субстрата снижается в два раза. Обсуждаются методы количественной оценки совместного защитного действия шаперонов.

Илл. 7, библиогр. 133 назв.