

**АННОТАЦИИ СТАТЕЙ (50-й том, 2010 год)**

А.А.Богданов, Н.В.Сумбатян, А.В.Шишкина, В.В.Карпенко, Г.А.Коршунова.

**Рибосомный туннель и регуляция трансляции**

стр. 5-42

В обзоре рассмотрены современные представления о рибосомном туннеле (РТ), главная функция которого состоит в том, чтобы обеспечить беспрепятственный выход вновь синтезированной полипептидной цепи из рибосомы и доставку ее к месту формирования функционально полноценной белковой молекулы. Обсуждаются особенности структурной организации РТ, его роль в модулировании и поддержании вторичной структуры растущей полипептидной цепи. Рассмотрена организация структуры сайта связывания макролидов в РТ и применение этих антибиотиков в качестве инструментов для изучения механизма взаимодействия лигандов со стенками туннеля. Подробно описаны системы, в которых сильные и специфические взаимодействия растущего пептида нуклеотидными остатками рРНК и аминокислотными остатками белков, формирующих РТ, приводят к остановке (аресту) трансляции. Обсуждается роль ареста трансляции в регуляции экспрессии некоторых генов; рассматриваются особенности структуры «стоп-пептидов» и РТ, определяющие арест трансляции.

*Илл. 10, библиогр. 133 назв.*

В.А.Колб.

**Свойства внутририбосомного участка растущего полипептида**

стр. 43-68

Обзор посвящён анализу концепции, согласно которой путь синтезируемого пептида из пептидилтрансферазного центра рибосомы к домену выхода на поверхность протекает по туннелю большой субчастицы. Рассмотрены экспериментальные данные по доступности растущей полипептидной цепи молекулам модифицирующих агентов и гасителей флуоресценции. Проанализированы результаты определения места выхода растущего пептида на поверхность рибосомы, возможные конформационные состояния пептида, его подвижность и сворачивание на рибосоме. Рассмотрение основано на характеристиках рибосомного туннеля, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа полных рибосом и больших рибосомных субчастиц. Особое внимание уделено данным, не укладывающимся в концепцию «туннеля для выхода пептида», и результатам, полученным до надёжной визуализации туннеля с помощью рентгеновской кристаллографии.

*Илл. 4, библиогр. 79 назв.*

Н.Н.Случанко, Н.Б.Гусев.

### **Белки семейства 14-3-3 и регуляция цитоскелета**

стр. 69-116

Белки семейства 14-3-3 являются универсальными адаптерными белками, участвующими в регуляции многочисленных процессов, протекающих в клетке. Описана структура и изоформный состав белков 14-3-3 и их распределение в различных органах и тканях. Подробно проанализированы различные элементы структуры, обеспечивающие образование стабильных димеров и узнавание различных белков-мишеней. Представлены данные о посттрансляционных модификациях и роли этих модификаций в регуляции активности 14-3-3. Проанализированы данные литературы об участии белков семейства 14-3-3 в регуляции процессов сборки и разборки микрофиламентов, о роли 14-3-3 в формировании межклеточных контактов и различных элементов цитоскелета, сформированных актиновыми филаментами. Описано участие 14-3-3 в регуляции малых G-белков и протеинкиназ, участвующих в функционировании цитоскелета. Представлены данные о взаимодействии 14-3-3 с белками микротрубочек и возможной роли 14-3-3 в развитии различных патологий, связанных с нарушением структуры микротрубочек. Отдельный раздел обзора посвящен анализу влияния 14-3-3 на формирование и нормальное функционирование промежуточных филаментов. Сделан вывод, что благодаря своим адаптерным свойствам 14-3-3 играет важную роль в регуляции сократительной активности и формировании цитоскелета, а белки цитоскелета, концентрация которых в клетке очень высока, способны эффективно конкурировать с другими белками-субстратами 14-3-3 и таким образом опосредованно влиять на многочисленные процессы, протекающие в клетке.

*Ил. 8, библиогр. 186 назв.*

С.С.Шишкин, К.В.Лисицкая, И.Н.Крахмалева.

### **Биохимический полиморфизм белков системы гормона роста и его проявления в клетках предстательной железы человека**

стр. 117-154

Рассмотрены основные механизмы формирования биохимического полиморфизма белков человека, которые реализуются на трех основных уровнях: на уровне структур генома и генов; при транскрипции и созревании транскриптов; на уровне постсинтетического формирования функционально активных белковых продуктов генной экспрессии. Проанализированы данные, свидетельствующие о том, что биохимический полиморфизм гормона роста (ГР) и ряда других белков, которые прямо или косвенно необходимы для его функционирования, обеспечивается полилокусностью, полиаллелизмом, альтернативным сплайсингом и разнообразными постсинтетическими модификациями. Обсуждается роль полиморфных белков системы ГР в формировании разнообразия олигомерных молекулярных структур, входящих в эту систему (многокомпонентные транспортные комплексы, мембранные рецепторы и внутриклеточные белковые ансамбли, вовлеченных в регуляцию генной экспрессии). Отмечено, что такой структурный полиморфизм оказывает существенное влияние на реализацию биологических эффектов в различных звеньях системы ГР при физиологических процессах и при онкологических заболеваниях, в частности при раке предстательной железы.

*Табл. 1, илл. 4, библиогр. 170 назв.*

М.Э.Зверева, Д.М.Щербакова, О.А.Донцова.

**Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности**

стр. 155-202

Теломераза – это фермент, ответственный за поддержание длины теломер, расположенных на концах эукариотических хромосом, путем добавления к ним богатых гуанином повторяющихся последовательностей. Теломеразная активность проявляется в половых, стволовых и опухолевых клетках. У соматических человеческих клеток пролиферативный потенциал строго ограничен и старение наступает после прохождения приблизительно 50–70 клеточных делений. Напротив, у большинства опухолевых клеток репликативный потенциал неограничен. Ключевая роль системы поддержания длины теломер с участием теломеразы в этом процессе недостаточно изучена. Несомненно, ДНК-полимераза не в состоянии копировать полностью ДНК в самом конце хромосом; поэтому, приблизительно от 50 нуклеотидов теряются за время каждого из клеточных циклов, что приводит к постепенному уменьшению длины теломеры. Критически короткие теломеры вызывают старение, последующий кризис и клеточную смерть. В опухолевых же клетках происходит активация системы поддержания длины теломер. Помимо каталитического удлинения теломер, независимые от этого процесса функции теломеразы также могут быть вовлечены в регулирование клеточного цикла. Ингибирование каталитической функции теломеразы и за счет этого прекращение поддержания длины теломер поможет ограничить репликативный потенциал опухолевых клеток. Напротив, формирование временно активного фермента за счет его активации в клетках или за счет стимулирования экспрессии теломеразных компонентов приведет к активации теломеразы и увеличению длины теломер, что может быть использовано для коррекции дегенеративных изменений. В обзоре, суммированы данные структуры и функции теломеразы, проведено их сравнение для эволюционно далеко отстоящих организмов. Так же рассматриваются проблемы измерения и модуляции теломеразной активности веществами, ингибирующими или активирующими фермент.

*Илл. 5, библиогр. 214 назв.*

Е.П.Альтшулер, Д.В.Серебряная, А.Г.Катруха.

**Получение рекомбинантных антител и способы увеличения их аффинности**

стр. 203-258

Интенсивное развитие методов получения библиотек рекомбинантных ДНК и биоинформационных технологий сделало возможным разработку новых подходов к получению моноклональных антител, которые постепенно приходят на смену классическому гибридомному методу, предложенному в 1975 г. Келлером и Мильштейном. Развитие генно-инженерных методов позволило как создавать рекомбинантные антитела de novo, так и улучшать свойства уже существующих антител, что значительно расширило область их применения. Модификация биохимических и иммунохимических свойств антител за счет внесения изменений в их последовательность позволяет создавать антитела с оптимальными свойствами для каждой конкретной задачи. В частности, применение рекомбинантных технологий сделало возможным получение антител с аффинностью, превышающей исходную аффинность природных антител. В настоящем обзоре суммирована информация о строении, способах получения и применении рекомбинантных

антител и их фрагментов, а также рассмотрены основные подходы, используемые для увеличения аффинности антител.

*Табл. 2, илл. 8, библиогр. 213 назв.*

В.А.Ефимов, С.В.Федюнин.

**Кросс-сшитые нуклеиновые кислоты: получение, структура и биологическая роль**  
стр. 259-302

В обзоре приведены литературные данные, касающиеся основных типов реагентов, способных давать поперечные ковалентные сшивки НК. Обсуждается реакционная способность кросс-сшивающих агентов, предпочтительные участки их связывания, методы определения локализации сшивки в дуплексе. Рассмотрены биологические ответы клетки на появление в НК поперечных сшивок: блокировка репликации и транскрипции, запуск репарационных процессов и апоптотическая гибель клетки, а также применение кросс-сшивающих реагентов в качестве лекарственных средств и для решения различных задач молекулярной биологии.

*Илл. 7, библиогр. 155 назв.*

М.Ю.Рубцова, М.М.Уляшова, Т.Т.Бахман, Р.Д.Шмид, А.М.Егоров.

**Мультипараметрическое определение генов и точечных мутаций в них для идентификации бета-лактамаз**

стр. 303-348

Более половины всех используемых в настоящее время антибиотиков составляют бета-лактамы, однако их клиническая эффективность в настоящее время сильно ограничивается вследствие развития устойчивости к ним у микроорганизмов - возбудителей инфекционных заболеваний. Известно несколько механизмов устойчивости микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, однако основным из них является ферментативный гидролиз антибиотика ферментами бета-лактамазами. Бета-лактамазы представляют обширную группу генетически и функционально различных ферментов, из которых наибольшую угрозу представляют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Благодаря плазмидной локализации генов распространение этих ферментов среди возбудителей инфекционных болезней человека увеличивается с каждым годом. Наиболее известными и распространенными типами БЛРС являются TEM, SHV и CTX-M. БЛРС TEM и SHV типов являются производными пенициллиназ TEM-1, TEM-2 и SHV-1 и отличаются единичными аминокислотными заменами. Расширение спектра субстратной специфичности ферментов CTX-M типа также связано с возникновением единичных мутаций в кодирующих генах.

В обзоре рассмотрены различные молекулярно-биологические методы, используемые для идентификации детерминант антибиотикорезистентности. Особое внимание уделяется методом гибридационного анализа на микрочипах, позволяющим проводить мультипараметрическое определение генов и точечных мутаций в них. В отдельной главе

проанализированы особенности использования методов гибридизационного анализа для генотипирования основных клинически значимых БЛРС. Приводятся данные по сравнению специфичности выявления мутаций в генах методами гибридизационного анализа с различными принципами детекции.

*Табл. 3, илл. 7, библиогр. 125 назв.*

А.В.Рулина, П.В.Спирин, В.С.Прасолов.

**Активированные лейкозные онкогены AML1-ETO и c-kit: роль в развитии острого миелоидного лейкоза и современные подходы к их ингибированию**

стр. 349-386

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание крови, возникающее в результате различных мутаций, которые увеличивают пролиферативную способность и выживаемость клеток крови, нарушают процессы их дифференцировки и апоптоза. Наиболее распространенными нарушениями при ОМЛ являются транслокация между 21 и 8 хромосомами, ведущее к образованию химерного онкогена AML1-ETO и гиперэкспрессия рецепторной тирозинкиназы KIT. Было замечено, что мутации в этих генах часто происходят совместно. Возможно, наличие в клетках пары активированных онкогенов и запускает процесс их злокачественного перерождения. Существующие методы лечения онкологических заболеваний (пересадка костного мозга, лучевая терапия и химиотерапия) имеют ряд существенных недостатков, поэтому в настоящее время во многих лабораториях активно ведется разработка новых способов борьбы с лейкозами. Одним из перспективных подходов в этой области представляется подавление экспрессии активированных лейкозных онкогенов на основе принципа РНК-интерференции.

*Табл. 3, илл. 4, библиогр. 145 назв.*

Е.В.Четверина, А.Б.Четверин.

**Нанокolonии и диагностика онкологических заболеваний, ассоциированных с хромосомными транслокациями**

стр. 387-446

Описываются хромосомные аномалии, наблюдаемые при онкологических заболеваниях. Излагается история открытия хромосомных транслокаций - распространенного вида хромосомных аномалий. Приводятся статистические данные, демонстрирующие корреляцию между транслокациями и возникновением онкологических заболеваний, в частности, лейкозов. Обсуждается актуальность обнаружения минимальной остаточной болезни (МОБ) при лечении лейкозов, ассоциированных с транслокациями, и методы диагностики МОБ. Приводится полная диагностическая процедура для определения в клинических образцах одиночных молекул химерных мРНК, являющихся маркерами минимальной остаточной болезни. Демонстрируется, что эта процедура, включающая ряд усовершенствований, главное из которых - использование ПЦР-версии метода нанокolonий (другие названия: молекулярные колонии, полонии), позволяет впервые

определять абсолютный титр РНК-онкомаркеров, исключает ложноположительные результаты при детекции химерных молекул и существенно превосходит чувствительность обнаружения минимальной остаточной болезни, достигаемую другими методами.

*Табл. 2, ил. 7, библиогр. 262 назв.*

А.О.Желтухин и П.М.Чумаков.

### **Повседневные и индуцируемые функции гена p53**

стр. 447-516

Белок p53 является основным регулятором генетической стабильности многоклеточных организмов. Его функции предотвращают накопление мутаций в соматических клетках и значительно понижают вероятность возникновения злокачественных заболеваний. Белок p53 функционирует высокоизбирательно, используя множество механизмов. При относительно благоприятных условиях белок p53 обеспечивает повседневное поддержание внутриклеточного гомеостаза путем контроля баланса анаболических и катаболических процессов и регулируя своевременное удаление соединений активного кислорода. Эти функции способствуют выживаемости и максимальной эффективности клеток при условии физиологических нагрузок. При возникновении значительных молекулярных повреждений, а также при действии сильных стрессов происходит индукция значительного количества высокоактивного p53, что приводит к необратимой остановке клеточных делений и индукции запрограммированной клеточной смерти. Индуцируемые функции p53 способствуют очищению организма от измененных и потенциально опасных клеток. Обе функции p53 вносят вклад в профилактику рака и иных заболеваний, а также снижают темпы процессов старения организма.

*Илл. 3, библиогр. 435 назв.*