

## ИНСТИТУТУ БЕЛКА РАН – 50 ЛЕТ

©2018 г.

Е. С. НАДЕЖДИНА

*Институт белка РАН, Пущино, Московская область*

Институт белка Академии наук СССР (в настоящее время – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт белка Российской академии наук) был учрежден 9 июня 1967 г. постановлением Академии наук СССР. Целью создания института было укрепление и развитие научных исследований в области молекулярной и физико-химической биологии, в частности, исследования структуры и функций белка. Основными направлениями работы Института были и остаются в настоящее время изучение механизмов реализации генетической информации на уровне трансляции, структурные и функциональные исследования компонентов белок-синтезирующей системы, развитие теории структурной организации белков, изучение структурных основ РНК-белкового узнавания и стабильности РНК-белковых комплексов, исследования репликации и рекомбинации РНК [1]. За прошедшие 50 лет мировой прогресс во всех указанных областях науки оказался очень заметным, причем сотрудникам Института удалось внести в него весомый вклад. Помимо достижений в академической фундаментальной науке, сотрудники Института развили оригинальные прикладные направления, такие как создание терапевтических белков [2], метод молекулярных колоний для медицинской диагностики [3], модификация поверхности биополимеров для биотехнологических целей [4], проточная бесклеточная система трансляции [5] и другие.

Многолетнее изучение биосинтеза белка под руководством основателя и первого директора Института белка РАН академика А.С. Спирина привело к созданию модели транслирующей рибосомы, основанной на взаимной подвижности рибосомных субчастиц. Было получено первое экспериментальное доказательство структурной подвижности рибосомы в процессе трансляции, продемонстрирована способность рибосом транслировать матрицу в отсутствие факторов элонгации и ГТФ (бесфакторная, или «неэнзиматическая» трансляция) [6]. В текущих работах методом криоэлектронной томографии удалось

выявить различные варианты укладки рибосом в полирибосоме, зависящие от трансляции, установить ход мРНК в полирибосоме [7]. При разработке проточных бесклеточных систем трансляции, начатой более 35 лет назад, возникла необходимость синтеза больших количеств РНК. Для этого было решено привлечь метод с использованием Q $\beta$ -репликазы (РНК-зависимой РНК-полимеразы бактериофага Q $\beta$ ) [3]. Исследование свойств Q $\beta$ -репликазы привело к ряду неожиданных находок и созданию метода молекулярных колоний, позволившего впервые осуществить клональное размножение нуклеиновых кислот вне клетки. Метод обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью, позволяя обнаружить единичные молекулы-мишени без какого-либо предварительного обогащения образца [3]. В развитие метода молекулярных колоний в настоящее время разрабатываются подходы к поиску индивидуальных клеток с определенными свойствами, например, малигнизированных, среди большой гетерогенной клеточной популяции [8]. В природе трансляция происходит в цитоплазме клеток, и показано, что аппарат трансляции взаимодействует с цитоскелетом в эукариотических клетках, что обеспечивает, в частности, регуляцию процесса [9, 10]. Для лучшего понимания биосинтеза белка важно знать устройство (структуру) рибосомы и взаимодействие всех её компонентов между собой. Изучение структуры РНК-белковых комплексов стало важной вехой на пути понимания структуры рибосомы и общих принципов РНК-белкового узнавания [11].

Одной из существенных проблем в изучении белка является механизм сворачивания белковой глобулы. Эта проблема была поставлена еще в работах организатора Лаборатории физики белка в Институте белка, создателя Российской школы физики белка О.Б. Птицына (1929–1999). Был пройден долгий сложный путь к пониманию спонтанной самоорганизации структуры белка и, в частности, к решению «парадокса Левинталя», налагавшего запрет на спонтанное образование за разумное время наиболее стабильной структуры белковой глобулы среди миллиардов вариантов. Создана общая теория сворачивания белков, проложившая дорогу конкретным теориям и алгоритмам поиска ядер сворачивания и расчета скоростей сворачивания белков [12]. Теоретически предсказано, экспериментально обнаружено и детально охарактеризовано существование расплавленной глобулы, нового физического состояния белковой молекулы, причем экспериментально подтверждено участие расплавленной белковой глобулы в физиологических процессах в клетках [13]. Проведен поиск новых структурных мотивов в белках, уста-

новлена взаимосвязь между структурой и аминокислотной последовательностью, построено 18 структурных деревьев для больших белковых семейств [14]. Исследована псевдо-хиральность белковых структур, которые могут существовать в правых и левых формах, однако не являются истинными зеркальными отображениями друг друга [15].

Нарушение сворачивания белков приводит к развитию целого ряда системных и нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера. Изучение процесса фибриллообразования A $\beta$  пептида, происходящего при болезни Альцгеймера, вносит свой вклад в понимание патофизиологических механизмов развития этой болезни [16]. Исследование способности белков к образованию фибрилл важно, в частности, для разработки новых препаратов инсулина [2]. Установлено также, что для получения наноструктурированных материалов с заданными (проводящими, полупроводниковыми, магнитными, каталитическими, сорбционными) свойствами могут быть использованы модифицированные белковые фибриллы, например, бактериальные жгутики или жгутики архей [4].

Исследования, проводимые в Институте белка РАН, были бы невозможны без применения новых оригинальных методов и приборов. В Институте белка РАН совместно с Институтом физики высоких давлений им. Л.Ф. Верещагина РАН разработан и изготовлен уникальный сканирующий микрокалориметр, способный работать при давлениях до 6000 атмосфер. Этот прибор позволил приступить к систематическому изучению объемных изменений при конформационных превращениях биологически важных макромолекул [17]. Совместно с зарубежными партнерами начаты работы с применением модернизированного варианта рентгеноструктурного анализа – поточный рентгеноструктурный анализ с использованием фемтосекундных импульсов лазера на свободных электронах [18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. <https://protres.ru/istoriya-instituta>.
2. Селиванова О.М., Гришин С.Ю., Глякина А.В., Садгян А.С., Ушакова Н.И., Галзитская О.В. (2018) Анализ аналогов инсулина и стратегия их дальнейшей разработки, *Успехи биологической химии*, **58**, 313–346.
3. Четверин А.Б. (2018) Тридцать лет исследований Q $\beta$ -репликазы: что мы узнали и что предстоит узнать? *Успехи биологической химии*, **58**, 41–66.
4. Безносков С.Н., Пятибратов М.Г., Федоров О.В. (2018) Жгутики архей как матрицы для создания наноматериалов с новыми свойствами, *Успехи биологической химии*, **58**, 119–132.

5. Spirin, A.S., Baranov, V.I., Ryabova, L.A., Ovodov, S.Yu., Alakhov Yu.B. (1988) A continuous cell-free translation system capable of producing polypeptides in high yield, *Science*, **242**, 1162–1164.
6. <https://protres.ru/unit/laboratoriya-mehanizmov-biosinteza-belka>.
7. Афонина Ж.А., Широков В.А. (2018) Трехмерная организация полирибосом – современный подход, *Успехи биологической химии*, **58**, 101–118.
8. Гордеев А.А., Четверин А.Б. (2018) Методы скрининга живых клеток, *Успехи биологической химии*, **58**, 173–222.
9. Gavrilova, L.P., Rutkevitch, N.M., Gelfand, V.I., Motuz, L.P., Stahl, J., Bommer, U.A., Bielka, H. (1987) Immunofluorescent localization of protein synthesis components in mouse embryo fibroblasts, *Cell Biol. Int. Rep.*, **11**, 745–753.
10. Чудинова Е.М., Надеждина Е.С. (2018) Взаимодействие аппарата трансляции с микротрубочками, *Успехи биологической химии*, **58**, 377–404.
11. Никулин А.Д. (2018) Структурные особенности узнавания рибосомных РНК рибосомными белками, *Успехи биологической химии*, **58**, 281–284.
12. Финкельштейн А.В. (2018) 50+ лет самоорганизации белков, *Успехи биологической химии*, **58**, 7–40.
13. Бычкова В.Е., Семисотнов Г.В., Балобанов В.А., Финкельштейн А.В. (2018) Расплавленная глобула: 45 лет спустя, *Успехи биологической химии*, **58**, 67–100.
14. <http://strees.protres.ru>.
15. Ефимов А.В. (2018) Хиральность и псевдо-хиральность белковых структур, *Успехи биологической химии*, **58**, 223–240.
16. Галзитская О.В., Галушко Е.И., Селиванова О.М. (2018) Исследование процесса амилоидообразования Аβ пептида, *Успехи биологической химии*, **58**, 133–172.
17. Потехин С.А. (2018) Сканирующая микрокалориметрия при высоком давлении – новый метод исследования конформационных и фазовых переходов, *Успехи биологической химии*, **58**, 285–312.
18. Селиханов Г.К., Фандо М.С., Донцова М.В., Габдулхаков А.Г. (2018) Исследования фоточувствительных белков методом поточной кристаллографии, *Успехи биологической химии*, **58**, 347–376.