

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ

Е. С. Надеждина.

Институту белка РАН – 50 лет.

Данная статья является предисловием к сборнику обзорных статей, написанных сотрудниками Института белка РАН. Выпуск сборника приурочен к 50-летию Института. Обзорные статьи затрагивают круг вопросов, касающихся пространственной структуры белковых молекул, в том числе состояния расплавленной глобулы, белок-РНКовых взаимодействий, структуры полисом и рибосом, метода молекулярных колоний, оригинальных методов исследования строения белков. Ряд статей посвящен также практическому использованию знаний о структуре белков и белковых полимеров. В статьях отражен как многолетний опыт авторов, так и современные научные данные.

Библиогр. 18 назв.

А. В. Финкельштейн.

50+ лет самоорганизации белков.

Способность белков спонтанно формировать свои пространственные структуры – давняя загадка молекулярной биологии. Экспериментально измеренные скорости спонтанного сворачивания однодоменных глобулярных белков лежат в диапазоне от микросекунд до часов: разница – 10–11 порядков величины – примерно та же, что между продолжительностью жизни комара и возрастом Вселенной. В этой статье (основанной как на обзоре литературы, так и на некоторых личных воспоминаниях) описан извилистый путь к пониманию спонтанной самоорганизации структуры белка. Основное внимание уделено свободно-энергетическому ландшафту конформаций белковой цепи – в особенности барьеру, разделяющему её развернутое (U) и глобулярное нативное (N) состояния – и физическим теориям скоростей преодоления этого барьера в обоих направлениях: от U к N, и от N к U. Показано, что теории обоих этих процессов приводят к практически одному и тому же результату и хорошо очерчивают наблюдаемый диапазон скоростей сворачивания и разворачивания

однодоменных глобулярных белков. Кроме того, они предсказывают максимальный размер белковых доменов, складывающихся под термодинамическим (а не кинетическим) контролем, и объясняют наблюдаемый максимальный размер самоорганизующихся белковых доменов.

Илл. 3, библиогр. 103 назв.

А. Б. Четверин.

Тридцать лет исследований Q β -репликазы: что мы узнали и что предстоит узнать?

Q β -репликаза (РНК-зависимая РНК-полимераза бактериофага Q β) обладает непревзойденной способностью размножить полинуклеотиды *in vitro*. В 1986 году в Институте белка была образована группа биохимии вирусных РНК с целью применить эту способность Q β -репликазы для синтеза матричных РНК, используемых в бесклеточной системе трансляции. Хотя практического решения поставленной задачи найдено не было, работа в данном направлении дала ряд неожиданных важных результатов. В частности, разгадана природа «безматричного» синтеза РНК Q β -репликазой, открыта способность молекул РНК к спонтанным рекомбинациям, установлен необычный способ, с помощью которого Q β -репликаза различает свои и чужие матрицы, обнаружена новая функция самого большого рибосомного белка S1, также являющегося одной из репликазных субъединиц. Наконец, изобретены молекулярные колонии, ставшие основой следующего поколения методов секвенирования нуклеиновых кислот и позволившие по-новому взглянуть на проблему происхождения жизни. Однако до сих пор Q β -репликаза не раскрыла всех своих тайн, и ее исследования сулят новые интересные находки.

Табл. 1, илл. 13, библиогр. 48 назв.

В. Е. Бычкова, Г. В. Семисотнов, В. А. Балобанов,
А. В. Финкельштейн.

Расплавленная глобула: 45 лет спустя.

Настоящий краткий обзор начинается с Введения (часть I) и Небольшого исторического экскурса (часть II). В части III отмечается то новое, что наблюдается в исследовании расплавленной глобулы (MG), в особенности – «сухой» (DMG). Затем (часть IV) кратко рассмотрены примеры того нового, что показано для традиционных белков, где наблюдалось состояние MG, и обсуждается его воз-

можная роль. В части V рассмотрены нетрадиционные системы, где обнаружено состояние МГ. В части VI коротко описано решение парадокса Левинталя. Заключение дано в части VII. Этот краткий обзор содержит информацию о новых, появившихся, в основном, после 2000 года, работах по исследованию состояния расплавленной глобулы. В частности, дан обзор работ лаборатории О.Б. Птицына на эту тему. Тематика рассматриваемых работ ограничена обсуждением относительно недавно обнаруженного состояния «сухой» расплавленной глобулы и новыми данными по «традиционным» белкам, с которых было начато исследование состояния расплавленной глобулы. Затронуты работы по другим белкам и данные по новым системам, с уклоном в сторону физиологического значения этого состояния. В завершение кратко обсуждается вопрос о решении парадокса Левинталя.

Илл. 6, библиогр. 127 назв.

Ж. А. Афолина, В. А. Широков.

Трехмерная организация полирибосом – современный подход.

Полирибосомы в клетках, как правило, имеют определенную структурную организацию, значение которой во многом еще не выяснено. Развитие метода криоэлектронной томографии сделало возможным осуществить новый подход к исследованию структуры полирибосом. Полученные данные подтверждают или корректируют наблюдения, сделанные ранее классическими техниками электронной микроскопии. Подтверждено существование циркулярной и линейной (зигзагообразной) топологий полирибосом, выяснено их соотношение с часто наблюдаемыми двурядными формами. В плотно упакованных трехмерных спиральных полирибосомах идентифицированы контакты между рибосомами. В то же время, использование современных бесклеточных систем трансляции открыло возможность исследования полирибосом на мРНК заданной конструкции для выяснения механизма формирования структуры полирибосом, в частности – циркулярных полирибосом. Накапливаются данные о связи структуры полирибосом с их трансляционной активностью и участии полисом в транспорте мРНК и локализации синтеза белка в клетке. С повышением разрешения и с развитием техники крио-ЭТ для исследования полирибосом *in situ* можно ожидать дальнейшего прогресса в понимании процесса синтеза белка в клетке.

Илл. 4, библиогр. 60 назв.

амилоидного формирования, и вкладе каждого интермедиата в этот процесс. Авторы уверены, что комбинированное рассмотрение теоретических и экспериментальных методов является одним из путей для понимания молекулярных механизмов многих болезней. На основании полученных нами экспериментальных данных и молекулярного моделирования нами построена общая модель процесса амилоидообразования для А β пептида. На основе полученных нами данных, изложенных в ряде публикаций, мы предлагаем отличную от общепринятой модель амилоидообразования для данного пептида, которая может быть общей и для других белков/пептидов. Согласно новой модели, основным строительным блоком при формировании амилоидных фибрилл является кольцевой олигомер. Кольцевые олигомеры при взаимодействии друг с другом формируют длинные фибриллы разной морфологии. Данный механизм формирования амилоидных фибрилл может быть общим для других амилоидных белков/пептидов.

Илл. 6, библиогр. 144 назв.

А. А. Гордеев, А. Б. Четверин.

Методы скрининга живых клеток.

Скрининг клеток, или иначе говоря, поиск клеток, обладающих определёнными свойствами, находит сейчас всё большее применение в научных и медицинских исследованиях, например, в диагностике, в исследованиях воздействий на клетки различных веществ, в получении обладающих нужными характеристиками клеточных клонов. Данный обзор посвящен рассмотрению существующих методов скрининга клеток и их систематизации по принципу презентации клеток в одномерном либо двумерном формате, сравнению достоинств и недостатков этих форматов. В первом разделе рассматриваются методы, основанные на двумерном формате презентации клеток, когда клетки иммобилизованы тем или иным способом в одной плоскости. Второй раздел посвящен методам одномерного скрининга, когда клетки, выстроенные по одной в цепочку в струе жидкости, сканируют, пропуская через детектор. Заключительный раздел обзора посвящен методу высокопроизводительного анализа клеток, основанному на технологии слитых гелей, который совмещает преимущества обоих форматов и, по мнению авторов, может потенциально стать эффективной альтернативой многим современным методам скрининга клеток.

Илл. 14, библиогр. 245 назв.

А. В. Ефимов.

Хиральность и псевдо-хиральность белковых структур.

Полипептидная цепь образует в белках различные правые и левые спирали и суперспирали, правые и левые шпильки и другие структуры, которые не совместимы при наложении, но не являются истинными зеркальными отображениями друг друга, так как при переходах между правыми и левыми формами таких структур L-аминокислоты не превращаются в D-аминокислоты, и наоборот. Для описания этого свойства белковых структур предложено использовать термин псевдо-хиральность. В работе показано, что в белках наблюдается два вида псевдо-хиральности - спиральная псевдо-хиральность и псевдо-хиральность положения. Во многих белковых структурах они как бы сосуществуют вместе. Псевдо-хиральность прослеживается на всех уровнях структурной организации белков, начиная с α -спиралей, β -тяжей, шпилек, $\beta\alpha\beta$ -единиц и до сложных структурных мотивов и надмолекулярных суперспиралей в фибриллярных и полимерных белках.

Особое внимание в работе уделено структурам, которые в белках существуют преимущественно в одной форме, как, например, α -спирали, $\alpha\alpha$ -уголки, $\beta\alpha\beta$ -единицы, $abcd$ -единицы и др. Это свойство имеет важнейшее значение как для сворачивания белков *in vivo* и *in vitro*, так и для теоретического моделирования белковых структур, поскольку существенно сокращает число разрешённых структур полипептидной цепи и тем самым упрощает поиск и отбор уникальных белковых структур.

Илл. 7, библиогр. 46 назв.

А. Д. Никулин.

Структурные особенности узнавания рибосомных РНК рибосомными белками.

Обзор посвящен рассмотрению структурных особенностей взаимодействия рибосомных белков с рибосомными РНК в составе бактериальной рибосомы и в составе комплексов белков со специфическими фрагментами рРНК. Подчеркиваются особенности узнавания рибосомными белками специфической пространственной архитектуры двуцепочечных участков рРНК и роль не имеющих вторичной структуры участков белков в стабилизации пространственно-удаленных участков рРНК.

Илл. 22, библиогр. 128 назв.

С. А. Потехин.

Сканирующая микрокалориметрия при высоком давлении – новый метод исследования конформационных и фазовых переходов.

Обзор посвящен развитию метода сканирующей микрокалориметрии при высоком давлении и изложению первых результатов, полученных при изучении переходов в белках, липидах и модельных полимерах. Особое внимание в обзоре уделено изменениям объемных параметров при переходах и природе этих изменений. Промонстрировано, что использование модели переноса гидрофобных групп из неполярной жидкости в воду для оценки денатурационных объемных эффектов, вероятно, некорректно.

Табл. 1, илл. 7, библиогр. 87 назв.

О. М. Селиванова, С. Ю. Гришин, А. В. Глякина,
А. С. Садгян, Н. И. Ушакова, О. В. Галзитская.

Анализ аналогов инсулина и стратегия их дальнейшей разработки.

В работе проанализированы структурные особенности пептидного гормона инсулина, описан механизм его физиологического действия, особенности действия инсулина при диабете 1-ого и 2-ого типа. Изложены имеющиеся в литературе данные нового направления, объединяющего методы молекулярного дизайна и генетической инженерии для создания новых инсулиновых препаратов. Рассмотрены подходы для получения инсулиновых аналогов с учетом их длительности действия, приведены особенности функционирования аналогов с учетом их структуры, проанализирован ряд побочных эффектов при использовании препаратов инсулина, в том числе амилоидообразование и возможный митогенный эффект. Намечены пути создания новых аналогов инсулина с учетом современных требований и потребностей в лекарственных препаратах в связи с распространением заболеваемости диабетом обоих типов.

Табл. 4, илл. 7, библиогр. 131 назв.

Г. К. Селиханов, М. С. Фандо, М. В. Донцова,
А. Г. Габдулхаков.

Исследования фоточувствительных белков методом поточной кристаллографии.

Обзор содержит данные последних лет о методе поточного рентгеноструктурного анализа (ПРСА), в основе которого лежит использование фемтосекундного рентгеновского лазера на свободных электронах (РЛСЭ), а также о возможностях его применения для изучения фоточувствительных белков. Данный метод стал активно развиваться сравнительно недавно и уже показал свою эффективность и некоторые уникальные преимущества по сравнению с обычным рентгеноструктурным анализом. Эта технология особенно перспективна в структурных исследованиях мембранных белков и в кинетических исследованиях. В данном обзоре рассматриваются основной принцип метода, возможность его применения в структурной биологии, преимущества и недостатки, а также перспективы дальнейшего развития. Особое внимание уделено статьям, в которых метод ПРСА применяли для исследования фоточувствительных белков.

Табл. 1, илл. 6, библиогр. 77 назв.

Е. М. Чудинова, Е. С. Надеждина.

Взаимодействие аппарата трансляции с микротрубочками.

Микротрубочки, элемент цитоскелета эукариот, обеспечивают транспорт различных клеточных компонентов от ядра к периферии клетки и в обратном направлении, а также создают платформу для сборки сложных молекулярных ансамблей. Отмечалось, что РНП-частицы (рибосомы, мРНК и т.п.) могут транспортироваться на значительные клеточные расстояния, в частности, в отростки нейронов, по микротрубочкам. Известно, что ассоциация РНП с микротрубочками и транспорт по ним важны для пространственной дифференциации биосинтеза белка в ооцитах, в нейронах, возможно, что и в других крупных клетках. Микротрубочки значительно облегчают процесс образования стрессовых РНП-гранул, в которых концентрируются компоненты аппарата трансляции при стрессовых воздействиях на клетки. Микротрубочки необходимы для транспорта белков, в том числе рибосомных, из цитоплазмы в ядро. С другой стороны, рибосомные белки и РНК-связывающие белки могут влиять на динамику системы микротрубочек, что важно для клеточной подвижности и общей архитектоники. Молекулярные основы ассоциации

аппарата трансляции с микротрубочками исследуются недостаточно систематично, данные носят в основном отрывочный характер. В данном обзоре мы постарались восполнить этот пробел, собрав и проанализировав данные о белках и РНК, входящих в состав аппарата трансляции и непосредственно взаимодействующих с микротрубочками или моторными микротрубочковыми белками.

Илл. 5, библиогр. 97 назв.