

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ

Д. Н. ЛЯБИН, Е. В. СЕРЕБРОВА
ПАМЯТИ ЛЬВА ПАВЛОВИЧА ОВЧИННИКОВА

Лев Овчинников был настоящим человеком науки, до конца жизни сохранивший не только верность строгим научным принципам, но и доброжелательное отношение к людям, его окружавшим. Свою научную карьеру он посвятил изучению мРНК, биосинтезу белка и его регуляции. При этом он создал свою неповторимую научную школу, получившую международное признание.

Илл. 1.

В. М. ЕВДОКИМОВА
У-БОКС СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК 1: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ПРОШЛОГО

У-бокс связывающий белок 1 – многофункциональный ДНК-, РНК-связывающий белок, является одним из наиболее изучаемых белков, которые ассоциируются с большим числом заболеваний человека. Данный обзор направлен на то, чтобы переосмыслить возросший за последнее время объем знаний о функциональной активности этого белка. В обзоре приведены доказательства того, что УВ-1 и родственные ему белки играют важную роль в физиологии нормальных клеток, координируя транскрипцию, трансляцию, а также хранение и деградацию больших групп мРНК. Такая активность УВ-1 может быть особенно важна в условиях, требующих быстрой смены программ экспрессии генов, включая раннее эмбриональное развитие, дифференцировку, стресс и адаптацию к новым условиям роста. Для понимания реального уровня участия УВ-1 в развитии рака и других патологических состояний, необходимо учитывать основные свойства и регуляцию УВ-1 в нормальных клетках, а также его сложные взаимодействия с другими РНК-связывающими белками.

Илл. 1, библиогр. 160 назв.

Л. ХАМОН, К. С. БУДКИНА и Д. ПАСТРЕ
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ УВ-1 И ЕГО мРНК-ФОРМИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ И СБОРКЕ СТРЕССОВЫХ ГРАНУЛ В КЛЕТКАХ

Все мРНК играют важную роль в переносе генетической информации, хранящейся в ДНК, в функциональные белки. В клетке мРНК всегда находится в комплексе с белками, которые связываются с ней как только в ядре происходит транскрипция, чтобы обеспечить пространственно-временную регуляцию экспрессии генов в клетках. В обзоре рассмотрено, как УВ-1, один из основных мРНК-связывающих белков, упаковывает мРНК в компактные или протяженные линейные мРНК. Важно, что структурная пластичность мРНК, обусловленная присутствием УВ-1, может быть необходима для контекстной регуляции трансляции мРНК. Посттрансляционные модификации УВ-1, особенно в длинном неструктурированном С-концевом домене

(STD) YB-1, и/или белковые партнеры YB-1, могут играть ключевую роль в изменении трансляционного статуса мРНК в клетках, особенно в ответ на клеточный стресс.

Илл. 3, библиогр. 117 назв.

Е. Э. АЛЕМАСОВА, К. Н. НАУМЕНКО, М. В. СУХАНОВА,
О. И. ЛАВРИК

РОЛЬ YB-1 В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА ПОЛИ(АДФ-РИБОЗИЛ)ИРОВАНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМОГО ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗАМИ

Поли(АДФ-рибозил)ирование – это посттрансляционная модификация белков, выполняющая важнейшую регуляторную функцию в ходе клеточного ответа на повреждение ДНК. Ключевым ферментом для синтеза поли(АДФ-рибозы) (PAR) в клетках является поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1). Понимание механизмов регуляции активности PARP1 внутри клеток необходимо для разработки PARP1-направленной противоопухолевой терапии. Настоящий обзор посвящен исследованию роли РНК-связывающего белка YB-1 в процессе PAR-ирования, катализируемого PARP1. Механизмы стимуляции активности PARP1 белком YB-1, возможно, могут распространяться и на другие РНК-связывающие белки, участвующие в поддержании стабильности генома.

Илл. 3, библиогр. 144 назв.

И. А. ЕЛИСЕЕВА, Е. М. СОГОРИНА, Е. А. СМОЛИН,
И. В. КУЛАКОВСКИЙ, Д. Н. ЛЯБИН

МНОГООБРАЗИЕ СПОСОБОВ РЕГУЛЯЦИИ КОЛИЧЕСТВА YB-1 И ЕГО ГОМОЛОГОВ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Y-бокс-связывающие белки (YB-белки) – это ДНК-, РНК-связывающие белки, принадлежащие семейству белков, которые содержат домен холодового шока. Роль Y-бокс-связывающих белков в жизнедеятельности клеток, тканей и целых организмов чрезвычайно важна. Они участвуют в таких процессах как регуляция транскрипции, сплайсинга пре-мРНК, трансляции и стабильности мРНК; упаковка мРНК в мРНК-частицы, в том числе в стресс-гранулы; участие в репарации ДНК и многое другое. От того, когда и в каком количестве синтезируются эти белки, зависят многие процессы: от эмбрионального развития до процессов старения.

Обзор посвящен регуляции количества белка YB-1 и отчасти регуляции количества его гомологов в клетке. Знание механизмов регуляции количества YB-1 важно с точки зрения исследования его функции, поскольку обнаружение механизмов, влияющих на количество YB-1, неизбежно указывает на те процессы, в которых YB-1 задействован. Кроме того, контроль за экспрессией YB-1 может позволить перейти к использованию YB1 в качестве терапевтической мишени при лечении, в первую очередь, онкологических

заболеваний, при которых повышенная экспрессия гена *YB-1* зачастую коррелирует с тяжестью заболевания и плохим прогнозом лечения.

Илл. 4, библиогр. 186 назв.

Д. А. КРЕТОВ

РОЛЬ Y-БОКС-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Обзор посвящен роли Y-бокс связывающих белков (YB-белков) в процессе формирования организма. YB-белки являются многофункциональными ДНК/РНК-связывающими белками и способны регулировать экспрессию генов на многих уровнях. К настоящему моменту наиболее хорошо изученной ролью YB-белков в развитии является их способностью участвовать в регуляции синтеза белка. Особое внимание уделяется роли YB-белков в регуляции трансляции и стабильности мРНК на самых ранних этапах формирования организма, начиная с оплодотворения и вплоть до гаструляции. В обзоре также рассмотрены функции YB-белков в формировании половых клеток, в которых они накапливаются в больших количествах. В финальной части обзора описывается вклад YB-белков в регуляцию экспрессии генов в процессе формирования различных типов соматических клеток. Кроме того, в данном обзоре обсуждаются наиболее актуальные направления для будущих исследований, которые могут помочь расширить наше понимание о роли YB-белков в онтогенезе.

Илл. 1, библиогр. 188 назв.

Г. П. ГЕНС

ИЗУЧЕНИЕ БЕЛКА YB-1 В РАКОВЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(научные и человеческие встречи с академиком Овчинниковым)

В статье рассматриваются свойства белка YB-1 и экспрессия гена *YBX-1* в различных злокачественных опухолях, а также приводятся данные собственного проспективного исследования с включением больных, страдающих раком молочной железы.

Связывающий белок YB-1 является одним из белков высококонсервативного семейства белков, содержащих домен холодового шока, с многофункциональными свойствами как в цитоплазме, так и внутри ядра клетки. Белок YB-1 участвует в эмбриогенезе, обеспечивая пролиферацию клеток и их защиту от различных агрессивных воздействий окружающей среды. Во взрослом организме YB-1 участвует во множестве клеточных функций, регулирующих злокачественный фенотип в нескольких видах опухолей, где он может являться молекулярным маркером опухолевой прогрессии и может быть использован в клинике не только как фактор прогноза, но и, возможно, как мишень для противоопухолевой терапии.

Клиническое проспективное исследование, проведенное автором и соисследователями, показало, что экспрессия мРНК *YB-1* является независимым прогностическим признаком для больных раком молочной железы – у этих пациенток худшая безрецидивная выживаемость, независимо от стадии и

биологического подтипа опухоли. Мы рекомендовали определение уровня экспрессии мРНК *УВ-1* в качестве прогностического теста для больных РМЖ. Илл. 1, библиогр. 68 назв.

Е. Ю. РЫБАЛКИНА, Н. И. МОИСЕЕВА

РОЛЬ БЕЛКА УВ-1 В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Данный обзор посвящен описанию роли многофункционального ДНК/РНК-связывающего белка УВ-1 в процессах воспаления. Белок УВ-1 выполняет множество функций в клетке в зависимости от его местоположения: в ядре он может играть роль транскрипционного фактора для многих генов, в цитоплазме он регулирует трансляцию и стабильность мРНК, а секретирясь из клеток, может становиться паракринным фактором. В обзоре представлены данные о регуляции белком УВ-1 генов, ассоциированных с воспалением. Описаны результаты исследований, проведенных на животных, где моделировались различные воспалительные заболевания, такие как гломерулонефрит, тубулоинтестинальный фиброз, бактериальный сепсис. Также в обзоре собраны данные об экспрессии УВ-1 при различных заболеваниях человека, так или иначе связанных с воспалительными процессами в почках, печени, эндометрии. В последней части обзора рассмотрены некоторые подходы к регуляции УВ-1 с помощью синтезированных малых молекул для лечения воспалительных заболеваний.

Табл. 1, библиогр. 64 назв.

О. ДЕНИСЕНКО

ЭПИГЕНЕТИКА ГЕНОВ РИБОСОМНЫХ РНК

Обзор посвящен биологии генов рибосомных РНК (рРНК) у млекопитающих. рРНК является структурным компонентом самой распространенной клеточной молекулы – рибосомы. В геномах эукариот присутствует множество копий генов рРНК (около 300 у людей), которые находятся под транскрипционным контролем с участием эпигенетических механизмов, служащих для удовлетворения клеточных потребностей в синтезе белка. Любопытно, что даже в быстрорастущих клетках используется только часть генов рРНК, поэтому возникает вопрос, почему неиспользованные копии этих генов не были потеряны в процессе эволюции. Обсуждаются два возможных объяснения. Во-первых, есть свидетельства того, что помимо их прямой функции в производстве рРНК, гены рибосомных РНК также напрямую (не через продукт, рибосому) участвуют в регуляции многих других генов в ядре, образуя временные или постоянные комплексы с этими генами. Во-вторых, похоже, что гены рРНК также участвуют в поддержании стабильности генома, где уменьшение количество копий генов рРНК дестабилизирует геном. Эти «дополнительные» функции генов рРНК периодически делают их кандидатами в движущие силы патогенеза хронических заболеваний и старения. Обсуждается экспериментальное подтверждение участия этих генов в болезнях человека и предлагается обобщенная точка зрения на неканонические функции генов рибосомных РНК.

Илл. 1, библиогр. 59 назв.

Н. Л. КОРНЕЕВА

**ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ОТВЕТ НА СТРЕСС
ПРИ НЕЙРОННЫХ ПАТОЛОГИЯХ И В НОРМЕ**

Нейродегенерация – это прогрессирующая патологическая потеря определенной популяции нейронов, активация глии и дисфункция миелинизирующих олигодендроцитов, ведущая к когнитивному дефициту и изменению движений, дыхания и чувств. Дегенерация нейронов является признаком старения, инсульта, злоупотребления наркотиками, воздействия токсичных химических веществ, вирусной инфекции, хронического воспаления и различных неврологических заболеваний. Накопление агрегатов внутри- и внеклеточных белков – обычная характеристика клеточных патологий. Было показано, что избыточное производство активных форм кислорода и оксида азота, индукция стресса эндоплазматического ретикулума и накопление белковых агрегатов запускают защитный механизм, называемый интегрированным стрессовым ответом (ISR). Активация ISR важна для синаптической пластичности при обучении и формировании памяти. Однако продолжительный ISR может привести к развитию нейрональных патологий и изменению поведения и восприятия.

Илл. 3, библиогр. 159 назв.

А. Н. ФЕДОРОВ

**БИОСИНТЕТИЧЕСКОЕ СВОРАЧИВАНИЕ БЕЛКОВ
И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ШАПЕРОНЫ**

Проблема, каким образом линейная аминокислотная последовательность полипептида сворачивается, чтобы принять уникальную пространственную структуру, является одной из фундаментальных проблем современной науки. Проблема сворачивания белков не может быть полностью понята без соотнесения ее с биологическим контекстом, особенно для больших, мультидоменных и мультисубъединичных, белков. Принципиальными особенностями биосинтетического сворачивания белка являются ко-трансляционное сворачивание с векторным появлением полипептидной цепи из рибосомы и вовлеченность молекулярных шаперонов. В обзоре рассмотрены как ранние стадии сворачивания, так и поздние продвинутые этапы, заканчивающиеся формированием элементов нативных структур. Рассмотрена взаимосвязь неравномерности скорости трансляции с процессом сворачивания растущих полипептидных цепей. Анализируются данные, насколько и каким образом элементы общего процесса биосинтетического сворачивания белков могут менять его параметры как физического процесса, его кинетику и пути сворачивания. Представлены имеющиеся данные и гипотезы о соотнесении биосинтетического сворачивания белков с основными физическими параметрами и современными представлениями о сворачивании полипептидных цепей в рамках энергетических ландшафтов.

Илл. 1, библиогр. 143 назв.

Е. К. ДАВЫДОВА

БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ:

ДОСТИЖЕНИЯ ФАГОВОГО ДИСПЛЕЯ В НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ

Используя, дополняя и превосходя «структурную» геномную инженерию на основе ДНК, зародившуюся и достигшую расцвета в последние десятилетия 20-го века, функциональная белковая инженерия стала ключевым методом преобразования биомолекул в новом тысячелетии. В качестве одной из наиболее универсальных и важнейших биомолекул, белки являются исключительно привлекательными объектами для направленных изменений и усовершенствований, крайне востребованными во всех сферах человеческой деятельности, включая медицину, биотехнологию, науку и индустрию. В настоящее время новые белковые структуры и функции могут быть полностью смоделированы на компьютере и/или усовершенствованы в лаборатории с использованием фагового дисплея или направленной эволюции. Данный обзор посвящен развитию современных направлений белковой инженерии в науке, медицинской биотехнологии и иммунотерапии. В качестве примера последних достижений в фундаментальных исследованиях белков с помощью синтетических антител (сАТ), проанализированы сАТ, произведенные на конвейере фагового дисплея в лаборатории проф. Коссякова (КоссЛаб) Чикагского Университета, и используемые для определения белковых структур в качестве энергетических и функциональных проб, конформационных и кристаллизационных шаперонов, или реперных меток для крио-ЭМ. В завершающей части обзора описано получение в КоссЛаб с помощью фагового дисплея высокоспецифичного сАТ-связывающего модуля на основе белка G, варианта GA1, обладающего исключительно высокой избирательной аффинностью к мутантному варианту основы сАТ, FAB^{LRT}, также полученного с помощью фагового дисплея. Использование этой пары GA1-FAB^{LRT} для создания платформы со сменяемыми сАТ-специфичностями описано на примере создания bi-Fab реагентов, проявляющих мощную специфическую ViTE активность в клеточных культурах.

Илл. 4, библиогр. 158 назв.

В. Б. МИНИХ

БАЗОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА СЕЛЕНА И БИОСИНТЕЗА СЕЛЕНОПРОТЕИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Незаменимый микроэлемент селен играет огромную роль в жизнедеятельности человека. Он используется для биосинтеза функционально активных селенопротеинов, содержащих один или несколько остатков селеноцистеина. Функции селенопротеинов в организме человека чрезвычайно разнообразны. Многие селенопротеины обладают ярко выраженным антиоксидантным действием и играют, таким образом, ключевую роль в процессе антиоксидантной защиты клетки и в поддержании её окислительно-восстановительного гомеостаза. Именно этим и обусловлена их роль в ряде биологических процессов – сигнальной трансдукции, пролиферации, трансформации и старении клеток, ферроптозе, работе иммунной системы и др.

Одной из важных функций селеноэнзимов является их участие в синтезе тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, регулируют базальный метаболизм практически во всех тканях организма.

В последние десятилетия все более признанной актуальной проблемой здравоохранения становится оптимизация потребления селена населением для предотвращения заболеваний, связанных с дефицитом или избытком этого микроэлемента.

Табл. 2, илл. 2, библиогр. 111 назв.

Е. Р. КИМ, Д. А. МОРДОВКИНА, А. В. СОРОКИН

ХРО1-ЗАВИСИМЫЙ ЭКСПОРТ КАК МИШЕНЬ В ТЕРАПИИ РАКА

Ядерно-цитоплазматический транспорт макромолекул в эукариотических клетках строго регулируется. ХРО1 – это транспортный фактор, отвечающий за экспорт из ядра нескольких сотен белков и РНК. Повышенный уровень, а также мутации ХРО1 были обнаружены во многих видах рака и связаны с более поздней стадией болезни и плохим прогнозом. В последние годы было разработано несколько новых низкомолекулярных ингибиторов ХРО1, которые были широко изучены в доклинических моделях рака и протестированы в клинических испытаниях. В данном обзоре кратко суммированы данные о функциях ХРО1, его роли при раке и последние сведения о клинических исследованиях ингибиторов ХРО1.

Илл. 2, библиогр. 143 назв.

А. В. ОЛЕЙНИКОВ

БЕЛКИ МАЛЯРИЙНОГО ПЛАЗМОДИЯ *PLASMODIUM FALCIPARUM* НА ПОВЕРХНОСТИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ОТКРЫТИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Специфическая адгезия эритроцитов, инфицированных паразитами *Plasmodium falciparum* (IE), в глубоких кровеносных сосудах может привести к тяжелым осложнениям вплоть до смертельного исхода. В обзоре описывается наша работа по обнаружению, характеристике и оптимизации новых ингибиторов, которые специфически предотвращают адгезию IE к сосудистой сети во время тяжелой малярии, особенно плацентарной и церебральной малярии. Препараты против адгезии нацелены на то, чтобы как можно быстрее высвободить секвестрированные IE (или предотвратить дополнительную секвестрацию). Восстановление микрососудистого кровотока и ослабление местного и системного воспаления, связанного с болезнью, может значительно повысить шансы пациентов на благоприятный исход. Наш подход основан на высокопроизводительном скрининге (HTS) для выявления молекул, ингибирующих адгезию. Полученные результаты позволяют сделать ряд многообещающих выводов о дальнейших перспективах препаратов против адгезии, которые могут стать эффективной дополнительной терапией против тяжелых форм малярии.

Илл. 1, библиогр. 100 назв.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Д.Н.Лябин, Е. В. Сереброва.</i> Памяти Льва Павловича Овчинникова	3
<i>В. М. Евдокимова.</i> У-бок связывающий белок 1: взгляд в будущее через призму прошлого	5
<i>Л. Хамон, К. С. Будкина, Д. Пастре.</i> Взаимосвязь между структурой УВ-1 и его мРНК-формирующей функцией при регуляции трансляции и сборке стрессовых гранул в клетках.	39
<i>Е. Э. Алемасова, К. Н. Науменко, М. В. Суханова, О. И. Лаврик.</i> Роль УВ-1 в регуляции процесса поли(АДФ-рибозил)ирования, катализируемого поли(АДФ-рибозо)полимеразами	63
<i>И. А. Елисеева, Е. М. Согорина, Е. А. Смолин, И. В. Кулаковский, Д. Н.Лябин.</i> Многообразие способов регуляции количества УВ-1 и его гомологов у млекопитающих	99
<i>Д. А. Кретов.</i> Роль У-бок-связывающих белков в онтогенезе	151
<i>Г. П. Генс.</i> Изучение белка УВ-1 в раковых опухолях молочной железы	187
<i>Е. Ю. Рыбалкина, Н. И. Моисеева.</i> Роль белка УВ-1 в воспалительных процессах	205
<i>О. И. Денисенко.</i> Эпигенетика генов рибосомных РНК	225
<i>Н. Л. Корнеева.</i> Интегрированный ответ на стресс при нейронных патологиях и в норме	243
<i>А. Н. Федоров.</i> Биосинтетическое сворачивание белков и молекулярные шапероны	279
<i>Е. К. Давыдова.</i> Белковая инженерия: достижения фагового дисплея в науке и медицине	319
<i>В. Б. Миних.</i> Базовые аспекты метаболизма селена и биосинтеза селенопротеинов в организме человека	369

<i>Е. Р. Ким, Д. А. Мордовкина, А. В. Сорокин. ХРО1-зависимый экспорт как мишень в терапии рака</i>	391
<i>А. В. Олейников. Белки малярийного плазмодия <i>Plasmodium falciparum</i> на поверхности инфицированных эритроцитов как мишени для открытия новых лекарств</i>	421
О Льве Павловиче Овчинникове. Воспоминания. Очерки. Эссе	447
Аннотации статей	506

Научное издание

УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Том LXII

Утверждено к печати
Ученым советом
ФИЦ Биотехнологии РАН
17.12.2021

Оригинал-макет подготовлен
в Институте биохимии им. А.Н.Баха
ФИЦ Биотехнологии РАН
на персональном компьютере А.Ф.Орловским

Подписано к печати 21.12.2021. Формат 60х90/16. Гарнитура Таймс.
Печать офсетная. Бумага офсетная. Уч.-изд. л. ,0. Усл.печ. л. _____.
Усл. кр.-отг. . Тираж 150 экз. Заказ №

Издательство ГЕОС: 125315, 1-й Амбулаторный пр., 7/3–114
Тел./факс: (495) 959-35-16, (499) 152-19-14, 8 926-222-30-91
e-mail: geos-books@yandex.ru, geos@ginras.ru
www.geos-books.ru

Отпечатано с готового оригинал-макета

В