

## АННОТАЦИИ СТАТЕЙ

Л. Г. МЕНЧИКОВ, А. А. ШЕСТОВ, А. В. ПОПОВ  
**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭФФЕКТ ВАРБУРГА: СЛИЯНИЕ  
КЛАССИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ.  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Лауреат Нобелевской премии (1931) доктор Отто Генрих Варбург обнаружил, что основным источником энергии раковой клетки является аэробный гликолиз (эффект Варбурга). Он также выдвинул гипотезу о «первопричине рака», которая до сих пор является предметом дискуссий. В противоположность гипотезе, его открытие полностью признано. Тем не менее, это открытие оказалось почти забыто в пылу баталий о его гипотезе. Первопричина рака важна для профилактики и диагностики, а его эффект, который объясняет рост опухоли, более важен для лечения рака. Как следствие эффекта Варбурга, восстановление нормальной биохимии и кислородного дыхания раковых клеток может ингибировать рост опухоли и привести к ремиссии. Здесь мы рассмотрим накопленное знание по нормализации биохимических показателей, в частности ингибированию аномального гликолиза и нормализации кислородного дыхания злокачественной опухоли, с точки зрения классической биохимии и органической химии.

Илл. 4, библиогр. 256 назв.

Т. Н. ГАСАНОВ, Э. П. ПИСАРЕВ, О. В. КИСИЛЬ,  
М. Э. ЗВЕРЕВА

**ПРОМОТОР *TERT*: РЕШАЮЩИЙ ИГРОК В БОРЬБЕ  
ЗА БЕССМЕРТИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ**

Обзор рассматривает биологию теломер и теломеразы в контексте развития опухолевых процессов. Описаны различные механизмы активации экспрессии обратной транскриптазы теломеразы (*TERT*) при опухолях ЦНС и других видах рака. Основным механизмом, на сегодняшний день, предполагает «приобретение» соматических мутаций промотором гена *TERT* (*TERTp*). Проанализирована структура *TERTp*. Систематизирована информация о транскрипционных факторах, непосредственно взаимодействующих с *TERTp* и регулирующих транскрипцию. Рассмотрены перспективы оценки мутационного статуса *TERTp*, как прогностически значимого молекулярного маркера злокачественных образований ЦНС и других опухолевых заболеваний с пространственным профилем мутаций *TERTp* в раковых клетках.

Илл. 3, библиогр. 137 назв.

В. В. БОДРОВА, О. Н. ШУСТОВА, С. Г. ХАСПЕКОВА,  
А. В. МАЗУРОВ

### ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОДУКЦИИ И ОБОРОТА ТРОМБОЦИТОВ

Тромбоциты образуются из мегакариоцитов костного мозга, циркулируют в крови 7–10 дней и затем разрушаются в селезенке и/или печени. Продукция тромбоцитов зависит от состояния популяции мегакариоцитов в костном мозге: количества и размера клеток. Оборот тромбоцитов, т.е. количество тромбоцитов, проходящих через кровоток за определенное время, определяется, как скоростью их продукции, так и скоростью их разрушения. В обзоре рассмотрены лабораторные маркеры, которые используются для оценки продукции и оборота тромбоцитов у больных с гематологическими и сердечно-сосудистыми патологиями. К ним относятся некоторые характеристики самих тромбоцитов: (1) содержание в крови ретикулярных («молодых») форм, выявляемых по их окраске РНК красителями, (2) показатели размера тромбоцитов, определяемые в гематологических анализаторах (средний объем, процент крупных форм) и в проточных цитометрах (уровень светорассеивания). При изменениях продукции и оборота тромбоцитов в плазме крови меняется концентрация таких соединений, как тромбopoэтин (главный медиатор созревания мегакариоцитов и образования тромбоцитов в костном мозге) и гликокалицин (растворимый фрагмент мембранного гликопротеина Ib, отщепляющейся с поверхности тромбоцитов при их разрушении). Описаны специфические изменения маркеров продукции и оборота тромбоцитов при: (1) гипопродуктивных тромбоцитопениях, обусловленных угнетением мегакариоцитарного роста костного мозга, (2) иммунных тромбоцитопениях, обусловленных ускоренным выведением из кровотока сенсibilизированных аутоантителами тромбоцитов, и (3) тромбоцитозах (как первичных, так и реактивных). Представлены данные, указывающие на то, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышение оборота тромбоцитов и изменения соответствующих маркеров ассоциировано со снижением эффективности действия антитромбоцитарных препаратов, а повышение размера тромбоцитов и содержания ретикулярных форм могут быть факторами риска тромботических событий – инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии (острый коронарный синдром).

Табл. 3, илл. 3, библиогр. 101 назв.

М. О. ШЛЕЕВА, А. С. КАПРЕЛЬЯНЦ

### ГИПОБИОЗ МИКОБАКТЕРИЙ: БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Многие неспорообразующие бактерии в неоптимальных условиях роста способны образовывать покоящиеся формы, для которых характерно значительное снижение метаболической активности, развитие резистентности бактериальных клеток к воздействию неблагоприятных факторов внешней

среды, отсутствие клеточного деления. Важно, что среди таких бактерий обнаружен ряд возбудителей болезней человека и животных. Особое значение имеют медленно растущие патогенные микобактерии, такие как *Mycobacterium leprae* или *Mycobacterium tuberculosis*, которые способны длительное время выживать *in vivo* после первичного заражения за счет перехода в состояние покоя, что приводит к развитию латентных, трудно выявляемых форм заболевания. Осознание этой проблемы привело к активному экспериментальному изучению проблемы гипобиоза микобактерий в последние два десятилетия. В обзоре представлены современные знания о биохимических механизмах образования покоящихся микобактерий и поддержания их жизнеспособности в течение длительного времени без репликации в гипометаболическом состоянии, что важно как для фундаментальной, так и для медицинской микробиологии.

Илл. 7, библиогр. 137 назв.

С. А. КОЗИН

#### **РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ЦИНКА И БЕТА-АМИЛОИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Развитие болезни Альцгеймера сопровождается появлением у пациентов в тканях мозга нерастворимых внеклеточных полимерных отложений с характерной надмолекулярной морфологией (амилоидных бляшек), главными компонентами которых являются изоформы бета-амилоида (A $\beta$ ) и ионы биометаллов (цинка, меди, железа). В течение почти 40 лет и по настоящее время абсолютное большинство экспериментальных данных свидетельствует о критической роли процесса образования и накопления амилоидных бляшек (церебрального амилоидогенеза) в патогенезе болезни Альцгеймера, однако, природа молекулярных агентов, инициирующих церебральный амилоидогенез, равно как и причины агрегации нативных молекул A $\beta$  *in vivo* долгое время оставались неизвестными. В настоящем обзоре обсуждается современный уровень фундаментальных знаний о молекулярных механизмах взаимодействий ионов цинка с рядом изоформ A $\beta$ , присутствующих в амилоидных бляшках альцгеймеровских пациентов, а также показано, каким образом эти знания позволили выявить движущие силы церебрального амилоидогенеза при болезни Альцгеймера и дали возможность определить принципиально новые биомаркеры и лекарственные мишени в рамках создания инновационной стратегии диагностики и лечения болезни Альцгеймера.

Илл. 4, библиогр. 90 назв.

Е. В. СУПРУН, С. П. РАДЬКО, С. А. КОЗИН,  
В. А. МИТЬКЕВИЧ, А. А. МАКАРОВ  
**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ИССЛЕДОВАНИИ  
АГРЕГАЦИИ  $\beta$ -АМИЛОИДА**

Агрегация  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ), представленного группой пептидов, образующихся в результате расщепления секретазами белка-предшественника амилоида, рассматривается как центральное событие в патогенезе болезни Альцгеймера – наиболее распространенного нейродегенеративного заболевания человека. Молекулярные механизмы агрегации А $\beta$  интенсивно исследуют с использованием синтетических  $\beta$ -амилоидных пептидов методами, основанными на регистрации агрегатов, в том числе с определением их размера и структуры. В данном обзоре рассмотрен ортогональный подход к изучению агрегации А $\beta$ , заключающийся в электрохимической регистрации убыли мономеров пептида. Электрохимический анализ А $\beta$  (методами вольтамперометрии и амперометрического проточно-инжекционного анализа) основан на регистрации сигнала окисления электроактивных аминокислотных остатков пептида на поверхности электрода. Сигнал окисления А $\beta$  пропадает при включении пептида в состав агрегата. Обсуждаются возможности и ограничения вольтамперометрии для исследования спонтанной и металл-индуцированной агрегации А $\beta$ , сравнительного анализа различных изоформ пептида, изучения процесса комплексообразования металлов с металл-связывающим доменом А $\beta$ . Сделан вывод о том, что комбинированное использование электрохимического метода и методов, основанных на детекции агрегатов А $\beta$ , позволяет получить более полную информацию о механизмах, определяющих агрегацию пептида.

Илл. 4, библиогр. 100 назв.

Г. А. ДЯ, О. И. КЛЫЧНИКОВ, Д. А. АДАШЕВА,  
Е. А. ВЛАДЫЧЕНСКАЯ, А. Г. КАТРУХА, Д. В. СЕРЕБРЯНАЯ  
**IGF-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ И ИХ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ  
ПРОТЕОЛИЗ КАК МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ  
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ IGF В НЕРВНОЙ ТКАНИ**

Инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 (IGF-I и -2) играют ключевую роль в поддержании жизнеспособности нервной ткани. Нейропротекторное действие IGF-I и IGF-II выражается в стимуляции миграции и пролиферации нервных клеток, активации клеточного метаболизма, регенерации повреждений и регуляции различных этапов пренатального и постнатального развития нервной системы. Общепринятым механизмом регуляции биодоступности IGF для клеток считается его взаимодействие с IGF-связывающими белками (IGFBP), ингибирующими активность IGF. Специфические протеазы, расщепляющие IGFBP и высвобождающие IGF, напротив, приводят к активации его клеточных эффектов. В нервной ткани поддержание жизнеспособности нейронов контролируется сложной

системой трофических факторов, секретируемых вспомогательными глиальными клетками. Одними из доноров IGF для нейронов являются астроциты. IGF накапливается в виде экстраклеточного пула свободных лигандов в результате протеолитической деградации IGFBP под действием секретируемых астроцитами протеаз. Этот механизм способствует взаимодействию IGF с их специфическими рецепторами и запуску сигнальных каскадов. Таким образом, высвобождение IGF в результате протеолитического расщепления IGFBP является важным механизмом защиты нейронов. В настоящем обзоре суммированы данные об IGF и IGFBP-связывающих белках в контексте их участия в нейропротекторной регуляции. Особое внимание уделено протеолитической деградации IGF-связывающих белков под действием специфических протеаз как механизму регуляции биодоступности IGF и поддержания жизнеспособности клеток нервной ткани.

Илл. 6, библиогр. 166 назв.

Л. Г. МАЛОШЕНОК, Г. А. АБУШИНОВА, А. Ю. РЯЗАНОВА,  
С. А. БРУСКИН, В. В. ЖЕРДЕВА

#### **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НУКЛЕОМА НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ CRISPR–Cas9: ОТ *IN VITRO* К *IN VIVO***

Система CRISPR–Cas9 принадлежит к открытиям, которые всколыхнули научный мир, что заслуженно впоследствии было отмечено Нобелевской премией 2020 года. На сегодняшний день на основе системы CRISPR–Cas9 разработаны различные технологии редактирования генома и даже начаты работы по их доклинической и клинической апробации.

Прижизненное флуоресцентное мечение нуклеома в клетках – еще одно большое направление, реализуемое с помощью системы CRISPR–Cas9. Оно интересно с точки зрения визуализации ближних взаимодействий отдельных участков нуклеома в реальном времени. Весьма заманчивым является переход к визуализации этих процессов на уровне живого организма. При визуализации трехмерного нуклеома *in vivo* необходимо не только подобрать высокочувствительные и высокоточные способы мечения компонентов системы CRISPR–Cas9, но и выбрать способ доставки генноинженерных конструкций *in vivo*, а также выбрать инструменты для молекулярной визуализации (молекулярного имиджинга).

В данном обзоре мы постарались уделить внимание описанию как раз данных подходов, перспективных с точки зрения использования компонентов системы CRISPR–Cas9 для визуализации трехмерного нуклеома в живом организме в режиме реального времени. Разработка методов прижизненной визуализации нуклеома на основе системы CRISPR–Cas9 должно способствовать не только решению фундаментальных проблем функциональной геномики и молекулярной биофизики, но и практическому применению, связанному с редактированием геномов в естественном микроокружении.

Табл. 2, библиогр. 225 назв.

О. В. МОРОЗОВА, И. С. ВАСИЛЬЕВА, Г. П. ШУМАКОВИЧ,  
Е. А. ЗАЙЦЕВА, А. И. ЯРОПОЛОВ

### **ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ В БИОТЕХНОЛОГИИ**

Глубокие эвтектические растворители (DES) являются альтернативой традиционным органическим растворителям и ионным жидкостям и отвечают требованиям «зеленой» химии. Они просты в получении, биодергадируемы и нетоксичны. В обзоре анализируется литература по использованию DES в различных областях биотехнологии, приводятся данные о типах DES, способах их получения и свойствах. Рассмотрены особенности применения DES в биокатализе, для экстракции физиологически активных веществ из природных ресурсов, предобработки лигноцеллюлозной биомассы с целью улучшения ферментативного гидролиза целлюлозы и для получения био-пластиков. Обзор призван дать представление об использовании новых растворителей в биотехнологии.

Табл. 1, илл. 2, библиогр. 174 назв.

А. И. ЗАБОЛОТСКИЙ, С. В. КОЗЛОВСКИЙ, А. Г. КАТРУХА

### **ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОТИДНОГО СОСТАВА ГЕНА И ЕГО РЕГУЛЯТОРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА В *ESCHERICHIA COLI***

Рекомбинантные белки, экспрессируемые в *Escherichia coli*, применяются во многих отраслях промышленности, а также являются одной из основных моделей в биохимических исследованиях. При этом увеличение уровня экспрессии и оптимизация фолдинга белка остаются одними из ключевых задач исследователя. Подбор питательной среды, оптимизация условий роста и индукции культуры не всегда приводят к желаемому результату. Зачастую проблема низкого уровня экспрессии белка связана с нуклеотидной последовательностью экспрессируемого гена и его регуляторных участков. Генетический код вырожден, и 18 из 20 аминокислот кодируются не одним, а несколькими синонимичными кодонами. Выбор между синонимичными кодонами внутри кодирующей последовательности может существенно влиять на уровень экспрессии белка, а также на характер его фолдинга. Это может быть связано как с влиянием нуклеотидного состава гена на вероятность образования вторичных структур мРНК, влияющих на связывание рибосомы в фазе инициации, так и на характер движения рибосомы по мРНК в ходе элонгации, определяющий деградацию мРНК и особенности фолдинга конечного белка. Нуклеотидный состав нетранслируемых областей мРНК, в частности, последовательности Шайна-Дальгарно и промотора также влияет на эффективность транскрипции, трансляции и последующей деградации мРНК. Целью данного обзора является разбор генетических принципов, определяющих эффективную продукцию белка в *Escherichia coli*.

Илл. 5, библиогр. 120 назв.

Д. А. ДМИТРИЕВА, Т. В. КОТОВА, Н. А. САФРОНОВА,  
А. А. САДОВА, Д. Е. ДАШЕВСКИЙ, А. В. МИШИН  
**СТРАТЕГИИ БЕЛКОВОГО ДИЗАЙНА ДЛЯ СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕЦЕПТОРОВ,  
СОПРЯЖЁННЫХ С G-БЕЛКОМ**

Рецепторы, сопряжённые с G-белком (GPCR) являются важнейшим семейством мембранных белков, ответственных за осуществление множества физиологических функций в организме человека. Для понимания молекулярных механизмов их функционирования и рациональной разработки лекарственных средств, направленных на исправление ассоциированных с их работой дисфункций, необходима информация о их структуре с высоким пространственным разрешением. Однако работа с белком дикого типа не представляется возможной из-за низкой стабильности рецепторов. Для того, чтобы решить эту проблему используются стратегии белкового дизайна для получения гомогенных стабилизированных препаратов целевых белков. Обзору современных подходов в данной области посвящена настоящая статья.

Илл. 5, библиогр. 357, назв.

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Л. Г. Менчиков, А. А. Шестов, А. В. Попов.</i> Новый взгляд на эффект Варбурга: слияние классической биохимии и органической химии. Современное состояние и перспективы .....	3
<i>Т. Н. Гасанов, Э. П. Писарев, О. В. Кисиль, М. Э. Зверева.</i> Промотор <i>TERT</i> : решающий игрок в борьбе за бессмертие опухолевой клетки ....	41
<i>В. В. Бодрова, О. Н. Шустова, С. Г. Хаспекова, А. В. Мазуров.</i> Лабораторные маркеры продукции и оборота тромбоцитов .....	79
<i>М. О. Шлеева, А. С. Капрельянец.</i> Гипобиоз микобактерий: биохимические аспекты .....	103
<i>С. А. Козин.</i> Роль взаимодействий цинка и бета-амилоида в патогенезе болезни Альцгеймера .....	149
<i>Е. В. Супрун, С. П. Радько, С. А. Козин, В. А. Митькевич, А. А. Макаров.</i> Электрохимический анализ в исследовании агрегации $\beta$ -амилоида .....	175
<i>Г. А. Дя, О. И. Клычников, Д. А. Адашева, Е. А. Владыченская, А. Г. Катруха, Д. В. Серебряная.</i> IGF-связывающие белки и их специфический протеолиз как механизм регуляции высвобождения IGF в нервной ткани .....	207
<i>Л. Г. Малошенко, Г. А. Абушинова, А. Ю. Рязанова, С. А. Брускин, В. В. Жердева.</i> Визуализация нуклеома на основе системы CRISPR–Cas9: от <i>in vitro</i> к <i>in vivo</i> .....	245
<i>О. В. Морозова, И. С. Васильева, Г. П. Шумакович, Е. А. Зайцева, А. И. Ярополов.</i> Глубокие эвтектические растворители в биотехнологии .....	301
<i>А. И. Заболотский, С. В. Козловский, А. Г. Катруха.</i> Влияние нуклеотидного состава гена и его регуляторных элементов на эффективность экспрессии белка в <i>Escherichia coli</i> .....	349
<i>Д. А. Дмитриева, Т. В. Котова, Н. А. Сафронова, А. А. Садова, Д. Е. Дашевский, А. В. Мишин.</i> Стратегии белкового дизайна для структурно-функциональных исследований рецепторов, сопряжённых с G-белком .....	379
Аннотации статей .....	449

Научное издание

**УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**Том LXIII**

Утверждено к печати  
Ученым советом  
ФИЦ Биотехнологии РАН  
22.12.2022

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

Подписано к печати 27.12.2022.  
Формат 60x90/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Уч.-изд. л. 33,0 Усл.печ. л. 33,0 Тираж 100 экз.

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 ООО "Чебоксарская типография № 1"  
429019, Яебоксары, пр. И. Яковлева, 15.