

## АННОТАЦИИ СТАТЕЙ

И. А. СЕДЛОВ, Н. Н. СЛУЧАНКО

### БОЛЬШОЙ ЗАГАДОЧНЫЙ МИР БЕЛКОВ 14-3-3 РАСТЕНИЙ

14-3-3 — это небольшие регуляторные белки, найденные только у эукариот. Они связывают определенным образом фосфорилированные белки-партнеры и тем самым регулируют их функции. 14-3-3 были впервые описаны в мозге млекопитающих около 60 лет назад и лишь спустя 30 лет – у растений. Широта функциональных возможностей 14-3-3 наглядно демонстрируется тем, что они являются и координаторами протеинкиназных каскадов в мозге животных, и регуляторами цветения, ростовых процессов, метаболизма и иммунитета у растений. Несмотря на обширные многолетние исследования поистине огромного мира 14-3-3 растений, представления о функциях этих по-прежнему загадочных белков на настоящий момент фрагментарны и не системны. Остается множество неизученных вопросов о биохимических характеристиках изоформ 14-3-3, о структуре белок-белковых комплексов и непосредственных механизмах влияния 14-3-3 на функции белков-партнёров в растениях. Многие опубликованные данные зачастую противоречивы. Из большого количества генов 14-3-3 для анализа функций *in vivo* и *in vitro* отдельные изоформы, как правило, выбирают наугад, что отчасти связано с исключительной многочисленностью гомологов 14-3-3 у растений и ошибочностью допущений о равнозначности тех или иных изоформ априори. Полученные результаты складываются в большую, но пеструю картину, по которой, увы, довольно сложно делать глобальные обобщения. Данный обзор призван, с одной стороны, показать разнообразие и широту охвата проведенных исследований о функциях растительных 14-3-3, и, с другой стороны, обозначить белые пятна, которые в дальнейшем требуют системных исследований и пристального внимания ученых разных специальностей.

Табл. 3, илл. 8, библиогр. 216 назв.

С. С. ШИШКИН

### БЕЛКИ-СОВМЕСТИТЕЛИ (MOONLIGHTING PROTEINS) ЧЕЛОВЕКА И РЯДА ДРУГИХ ЭУКАРИОТ. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

В обзоре представлены материалы формирования концепции о белках-совместителях (в англоязычной литературе – moonlighting proteins) и общие характеристики ряда подобных белков. Отмечено, что в основе рассматриваемой концепции лежат данные о существовании у разных организмов отдельных генов, белковые продукты которых обладают не одной, а, как минимум, двумя принципиально разными функциями, проявляющиеся, например, в зависимости от клеточной или внеклеточной локализации. Важной особенностью этих белков считается то, что их функции могут «переключаться» (switching). Как результат, в разных клеточных компартаментах или вне клеток, а также при ряде других обстоятельств может осуществляться одна из возможных функций, а в иных условиях – другая. Подчеркивается, что значительный интерес к белкам-совместителям связан с тем, что в настоящее время накапливаются сведения об их вовлеченности во многие жизненно важные молекулярные процессы (гликолиз, трансляция, транскрипция, репликация и др.). Обсуждаются альтернативные гипотезы происхождения белков-совместителей в ходе эволюции.

Табл. 2, илл. 4, библиогр. 166 назв.

В. В. КОЛЕСНИКОВА, О. С. НИКОНОВ, Т. Ф. ДО, Е. Ю. НИКОНОВА  
**РАЗНООБРАЗИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА eIF4E В СОСТАВЕ eIF4F КОМПЛЕКСА**  
 У эукариот инициация трансляции происходит по кэп-зависимому механизму. Каждая транслируемая мРНК должна быть предварительно связана фактором инициации трансляции eIF4E. Все изоформы этого фактора объединяют в одно семейство. В обзоре рассмотрено природное разнообразие изоформ eIF4E в разных организмах, приводится структурная информация о них, а также описана их функциональная роль в таких процессах как онкогенез, участие в трансляции определенных мРНК в условиях стресса и избирательное использование отдельных изоформ вирусами. Кроме того, в данном обзоре кратко описан механизм кэп-зависимой инициации трансляции и возможные пути регуляции работы eIF4E.

Табл. 4, илл. 3, библиогр. 198 назв.

Т. В. ЖАРОВА, В. Г. ГРИВЕННИКОВА  
**F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> АТФ-СИНТАЗА/АТФазы *PARACOCCLUS DENITRIFICANS*:  
 ЗАГАДКА ОДНОНАПРАВЛЕННОГО КАТАЛИЗА**

F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> АТФ-синтазы/АТФазы (F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub>) катализируют синтез АТФ, потребляя энергию электрохимического потенциала ионов водорода (*pmf*), или гидролиз АТФ, приводящий к возникновению *pmf*. Общепринято рассматривать F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> как обратимые хемомехано-электрические молекулярные машины, однако 1) механизм энергозависимого синтеза АТФ основан только на данных о гидролитической активности фермента, 2) F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> многих организмов эффективно синтезирует АТФ, но не способен к гидролизу АТФ, что указывает на несоблюдение принципа микрообратимости и требует формирования новых идей о механизме функционирования фермента. С 1980 г. в группе А. Д. Виноградова развивается представление, согласно которому элементарные стадии катализа гидролиза и синтеза АТФ не совпадают, и в сопрягающих мембранах существуют две независимо оперирующие формы F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> – *pmf*-генерирующая АТФазы и *pmf*-потребляющая АТФ-синтаза.

F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> *P. denitrificans* как природная модель необратимо функционирующего фермента представляет собой удобный объект для экспериментальной проверки гипотезы однонаправленного преобразования энергии. В обзоре рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах регулирования F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub> АТФ-синтазы/АТФазы *P. denitrificans* и развитие гипотезы о двух формах F<sub>0</sub>·F<sub>1</sub>.

Табл. 1, илл. 4, библиогр. 138 назв.

А. Ю. РУДЕНКО, С. С. МАРЬЯСИНА, Р. М. ОЖИГАНОВ, П. В. СЕРГИЕВ,  
 В. И. ПОЛЬШАКОВ

**ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТИОНИНА:  
 СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ**

S-аденозил-L-метионин (SAM, AdoMet) – биомолекула, присутствующая во всех живых организмах и играющая центральную роль во множестве биохимических реакций и путях внутриклеточной регуляции. SAM – второй после АТФ наиболее распространенный участник ферментативных реакций в живых системах.

В данной работе сделан обзор ферментативных реакций, в которых SAM участвует в роли продукта, в роли реагента (косубстрата реакции) или в роли нерасходуемого аллостерического регулятора фермента. Рассмотрены разнообразные подходы для синтеза SAM, включая биотехнологические, химические и ферментативные методы. Приводится обзор биохимических реакций, в которых SAM играет роль косубстрата. Прежде всего, это разнообразные реакции трансклакирования, в которых SAM участвует в роли донора метильной

группы. SAM выступает также источником ряда других строительных блоков, чему посвящен отдельный раздел обзора. Описано участие SAM в ферментативных процессах в роли аллостерического регулятора. Так, SAM играет роль простетической группы для ряда ферментов. Кроме того, это соединение образует комплексы с рибозимами.

Подробно рассмотрены биоортогональные системы с аналогами SAM. Они основаны на селективно взаимодействующих парах фермент-кофактор, в которых искусственно модифицированный фермент и целевой аналог SAM специфически узнают друг друга. Такой подход позволяет проводить реакцию с высокой селективностью даже в присутствии других SAM-зависимых ферментов. В заключительной части обзора рассмотрены примеры практического применения аналогов SAM в качестве селективных ингибиторов в клинической медицинской практике, а также в роли участников репортёрных систем.

Илл. 31, библиогр. 274 назв.

Д. А. БУТУЗОВА, М. А. КУЛЕБЯКИНА, Н. А. БАСАЛОВА,  
А. Ю. ЕФИМЕНКО

### **БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ АЛЬФА (FAP $\alpha$ ) КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ФИБРОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Белок активации фибробластов альфа (FAP $\alpha$ ), трансмембранная сериновая пептидаза, является хорошо известным маркером активированных фибробластов, возникающих в ходе патогенеза опухолей и фиброза и играющих важную роль в прогрессии данных патологических состояний. В связи с этим, методы детекции FAP $\alpha$ -положительных клеток активно используют для визуализации патологических изменений стромы при диагностике и терапии опухолевых заболеваний. Согласно последним данным, FAP $\alpha$  вносит вклад в развитие опухолевых и фиброз-ассоциированных заболеваний – как за счёт своей ферментативной активности, так и по механизмам, не связанным с ней. В настоящее время активно ведется разработка различных способов оценки, визуализации и оценки специфической ферментативной активности FAP $\alpha$ , необходимых для изучения роли данного белка в развитии патологических процессов в строме. В настоящем обзоре рассмотрены существующие подходы к визуализации и управлению ферментативной активностью FAP $\alpha$ .

Табл. 2, илл. 2, библиогр. 80 назв.

М. С. КОЗИН, О. Г. КУЛАКОВА, И. С. КИСЕЛЕВ, Е. В. СЕМИНА,  
В. В. КАКОТКИН, М. А. АГАПОВ, О. О. ФАВОРОВА

### **ВАРИАТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Болезнь Альцгеймера (БА), тяжелое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, является наиболее распространенной причиной серьезных когнитивных нарушений у людей старше 60 лет. Несмотря на десятилетия активного изучения БА, ее этиология и патогенез не до конца ясны. Многочисленные исследования показали, что нейродегенеративные процессы при БА в значительной степени зависят от нарушений в функционировании митохондрий.

В настоящем обзоре мы кратко описываем результаты этих исследований, а затем, поскольку нарушение функционирования митохондрий при БА может быть связано с вариативностью митохондриальной ДНК (мтДНК), приводим накопленные к настоящему времени доказательства справедливости этого предположения. Подробно описаны результаты анализа ассоциации с БА гаплогрупп мтДНК и отдельных полиморфных вариантов, в том числе тех,

сочетания которых определяют гаплогруппы. Совокупность этих данных несомненно свидетельствует об участии вариативности митохондриального генома в формировании предрасположенности к БА, хотя вопрос о вкладе отдельных вариантов мтДНК далек от своего разрешения.

Табл. 2, илл. 2, библиогр. 98 назв.

В. И. МУРОНЕЦ, С. С. КУДРЯВЦЕВА, Л. П. КУРОЧКИНА, Е. В. ЛЕЙСИ,  
Ю. Ю. СТРОЙЛОВА, Е. В. ШМАЛЬГАУЗЕН

### **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВ: ОТ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ДО ШАПЕРОНОВ**

В обзоре рассмотрено влияния различных воздействий на патологическую трансформацию амилоидогенных белков, участвующих в возникновении и развитии нейродегенеративных заболеваний – болезней Альцгеймера и Паркинсона, а также губчатых энцефалопатий разного происхождения. Основное внимание уделено исследованиям альфа-синуклеина и прионного белка и, в меньшей степени, бета-амилоидного пептида. Суммированы сведения о влиянии разных факторов на амилоидную трансформацию белков и пептидов, прежде всего посттрансляционных модификаций и шаперонов. Более подробно рассмотрены факторы, роль которых исследовали авторы обзора. В частности, влияние таких посттрансляционных модификаций как гликирование и S-нитрозилирование, воздействие производных коричной кислоты и дендримеров, а также участие шаперонинов (эукариотических, бактериальных и фаговых) в трансформации амилоидогенных белков. Отдельный раздел посвящен роли микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе амилоидных нейродегенеративных заболеваний, включая ее участие в трансформации инфекционных прионов и, возможно, других белков, способных к прионо-подобной передаче амилоидогенных заболеваний. Обзор содержит 282 ссылки и 3 рисунка.

Илл. 3, библиогр. 282 назв.

### **М. О. ШЛЕЕВА, Г. Р. ДЕМИНА, А. С. КАПРЕЛЬЯНЦ БИОХИМИЯ РЕАКТИВАЦИИ ПОКОЯЩИХСЯ МИКОБАКТЕРИЙ**

Важным аспектом медицинской микробиологии является понимание причин и механизмов реактивации покоящихся патогенных бактерий. В частности, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) может переходить в состояние покоя и вызывать латентный туберкулез, который в некоторых случаях может перейти в активную стадию вследствие реактивации покоящихся микобактерий (ПМ). Анализ экспериментальных данных выявил несколько ключевых этапов в реактивации Mtb и возобновлении его роста. Первый этап реактивации связан с разрушением запасных веществ, таких как трегалоза (фермент трегалаза) и пептидогликан (гидролиз). Также происходит деметилирование тетраметилпорфирина, накопленного в мембранах покоящихся клеток. Второй этап связан с метаболической активацией. На этом этапе запускается синтез цАМФ, что приводит к активации метаболических реакций и процессов биосинтеза. Исследования транскриптома, протеома и метаболома реактивирующихся микобактерий подтверждают этот процесс. Экзогенные свободные жирные кислоты также могут активировать аденилатциклазу и синтез цАМФ, способствуя реактивации. Ключевым моментом завершающего этапа является начало деления клеток. Гидролиз пептидогликана под действием пептидогликангидролаз семейства Rpf играет важную роль в реактивации. Предполагается два возможных механизма действия белков Rpf. С одной стороны, могут образовываться муропептиды как продукты гидролиза пептидогликана, которые могут взаимодействовать с соответствующими рецепторами в бактериальных клетках, передавая

активирующий сигнал через фосфотрансферазу PknВ. С другой стороны, белок Rpf, предположительно, может изменить структуру клеточной стенки, сделав ее более проницаемой для питательных веществ и субстратов. Обе гипотезы исследовались в данном обзоре. Во время реактивации отдельные ферментативные реакции активируются независимо друг от друга, постепенно восстанавливая полный метаболизм. Этот процесс является стохастическим, но, в конечном итоге, приводит к «включению» всех биохимических процессов в клетке. Данный обзор представляет современные знания о биохимических механизмах реактивации покоящихся микобактерий, что имеет важное значение как для фундаментальной, так и для медицинской микробиологии. Понимание механизмов реактивации Mtb имеет решающее значение для разработки новых методов диагностики и лечения туберкулеза.

Реактивация ПМ, вызывающих латентный туберкулез, представляет собой сложный процесс, приводящий к развитию активной формы заболевания. Исследования выявили три ключевых этапа реактивации: разрушение запасных веществ, метаболическая активация и начало деления клеток. Первый этап включает распад трегалозы и пептидогликана, а также деметилирование тетраметилпорфирина. Второй этап характеризуется активацией метаболизма, запускаемой синтезом цАМФ, что подтверждается омиксными исследованиями. Внешние свободные жирные кислоты также могут стимулировать реактивацию. Третий этап, деление клеток, запускается гидролизом пептидогликана под действием ферментов семейства Rpf.

Реактивация Mtb является процессом, в котором отдельные ферментативные реакции активируются независимо друг от друга, постепенно восстанавливая полный метаболизм клетки.

Понимание механизмов реактивации Mtb имеет решающее значение для разработки новых методов диагностики и лечения туберкулеза.

Илл. 10, библиогр. 122 назв.

Е. В. ЗАХАРЬЕВА, Б. А. МАРТИНИ, Е. Г. САЛИНА

### **МЕХАНИЗМЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ БАКТЕРИИ *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS* И ЕЁ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ МАКРООРГАНИЗМА**

Бактерия *Mycobacterium abscessus* – представитель нетуберкулезных быстрорастущих микобактерий – в последние годы вызывает все больше опасений из-за быстро растущей распространенности в мире, главным образом, у лиц с повышенной восприимчивостью к легочным инфекциям, например, пациентов с муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической обструктивной болезнью легких, а также ранее перенесенной туберкулезной инфекцией. По разным оценкам, на сегодняшний день не менее 20% больных муковисцидозом инфицировано бактерией *M. abscessus*, которая крайне устойчива к действию большинства лекарственных средств, что приводит к развитию тяжелого и трудноизлечимого инфекционного процесса. Поэтому в последнее время бактерию *M. abscessus*, ранее отнесённую к условным патогенам с низкой вирулентностью, все чаще относят к истинно патогенным бактериям. При этом до сих пор не найдены эффективные лекарственные средства для лечения инфекций, вызываемых *M. abscessus*, отсутствуют и вакцины, предупреждающие их распространение. В данном обзоре основное внимание уделено подробному рассмотрению основных молекулярных механизмов, позволяющих *M. abscessus* выживать в агрессивной внутриклеточной среде клеток иммунной системы человека и противостоять действию иммунного ответа, и факторам вирулентности, которые могут служить потенциальными мишенями для разработки инновационных терапевтических подходов и стратегий контроля распространения инфекций, вызываемых *M. abscessus*.

Илл. 2, библиогр. 132 назв.

И. А. ГУЛЯЕВ, М. Б. СОКОЛ, М. Р. МОЛЛАЕВА, М. А. КЛИМЕНКО,  
Н. Г. ЯББАРОВ, М. В. ЧИРКИНА, Е. Д. НИКОЛЬСКАЯ

### **ПОЛИМЕРНЫЕ НОСИТЕЛИ В БИМЕДИЦИНЕ**

Данная обзорная статья рассматривает ключевые аспекты использования полимерных носителей в биомедицине. В разделе «Полимеры» представлен обзор различных типов полимеров, их структурных особенностей и свойств, определяющих их применение в качестве средств доставки лекарственных веществ. Раздел «Полимерные носители» характеризует роль полимерных систем доставки в современной медицине. Описаны основные формы полимерных носителей, а также их ключевые преимущества для доставки лекарственных средств. В разделе «Применение полимерных носителей» рассмотрены примеры примеры клинических и доклинических исследований полимерных форм, применяемых для противоопухолевой терапии, терапии бактериальных и инфекционных заболеваний. Заключительный раздел «Адресные системы доставки» посвящен обсуждению подходов, а также лигандов, обеспечивающих адресную доставку лекарственных средств с помощью полимерных носителей. Особое внимание уделено современным подходам для увеличения эффективности антибактериальной терапии с помощью векторных молекул.

Табл. 4, илл. 3, библиогр. 250 назв.

Е. А. АКУЛИНА, Г. А. БОНАРЦЕВА, А. А. ДУДУН, М. Ю. КОЧЕВАЛИНА,  
А. П. БОНАРЦЕВ, В. В. ВОИНОВА

### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЛЬГИНАТОВ**

Альгинаты, анионные неразветвленные полисахариды природного (растительного и бактериального) происхождения, состоящие из остатков маннуроновых и гулууроновых кислот и обладающие способностью образовывать гидрогели в мягких условиях в присутствии двухвалентных катионов, таких как ионы кальция. Благодаря желируемости, высокой биосовместимости и относительно низкой стоимости эти полисахариды используются во многих областях: фармацевтике, медицине, пищевой промышленности, косметологии и в сельском хозяйстве. Все активнее в качестве потенциальных лекарственных средств и биологически активных добавок используются олигомеры альгинатов, получаемые ферментативным расщеплением водорослевого высокомолекулярного альгината. Глобальный рынок применения продуктов на основе альгинатов превышает 1 млрд. долл. Растет и интерес к этим полисахаридам и их олигомерам в биомедицинских науках, особенно, к проявлению ими различных видов терапевтической активности – за последние 5 лет появилось более 60% научных статей в этой области за более чем 50-летнюю историю изучения этого вопроса. Однако, к сожалению, работы, посвященные раскрытию механизмов биологической активности альгинатов и их олигосахаридов по-прежнему очень редки. В обзоре проведен критический анализ современного состояния изучения механизмов, прежде всего, биохимических, различных видов биологической и терапевтической активности альгинатов: антиоксидантной, антибактериальной, противовоспалительной, противоопухолевой, нейропротекторной, антигипертензивной, регенеративной и пребиотической. Более глубокое понимание механизмов биологической активности альгинатов позволит повысить эффективность их применения не только в медицине и других традиционных областях (косметологии, пищевой промышленности), но раскрыть их потенциал и в таких новых направлениях как тканевая инженерия, нанобиотехнология и биоэлектроника.

Илл. 4, библиогр. 160 назв.

А. А. ЗОРИНА, Д. А. ЛОСЬ, О. И. КЛЫЧНИКОВ  
**СЕРИН-ТРЕОНИНОВЫЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ ЦИАНОБАКТЕРИЙ**

Фосфорилирование белков – ключевой механизм в передаче сигналов, регуляции биохимических процессов, необходимых для размножения, роста и адаптации организмов к изменяющимся условиям. Бактерии, возникшие более 3.5 миллиардов лет назад, первыми столкнулись с необходимостью приспособления к разнообразным экологическим нишам. Неудивительно, что у них обнаруживается настолько широкий спектр киназ разных типов и фосфорилируемых ими аминокислотных остатков. На сегодняшний день известны примеры фосфорилирования остатков серина, треонина, тирозина, гистидина, аргинина, лизина, аспартата и цистеина. Наиболее подробно изучены бактериальные гистидинкиназы в составе двухкомпонентных систем. Относительно недавно на основании консервативности каталитического домена выделены так называемые серин-треониновые и тирозиновые киназы эукариотического типа. Это название вводит в заблуждение, поскольку эволюционное происхождение этих ферментов восходит к последнему универсальному общему предку – LUCA.

Биоинформатические, молекулярно-генетические, омиксные и биохимические стратегии в сочетании дают новый инструментарий для исследователей и позволяют устанавливать взаимосвязи между количеством/активностью киназ и изменениями в протеоме, включая изучение сигнальной сети киназ (кинома) всей клетки.

В статье представлено несколько подходов изучения серин-треониновых протеинкиназ цианобактерий, а также их комбинаций, позволяющих генерировать гипотезы для путей дальнейших исследований.

Илл. 5, библиогр. 141 назв.

Н. Г. ЯББАРОВ, Е. Д. НИКОЛЬСКАЯ, С. Б. БИБИКОВ, А. А. МАЛЬЦЕВ,  
М. В. ЧИРКИНА, М. Р. МОЛЛАЕВА, М. Б. СОКОЛ, Е. Ю. ЭПОВА,  
Р. О. АЛИЕВ, И. Н. КУРОЧКИН

**МЕТОДЫ БЫСТРОЙ ОЦЕНКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ  
К АНТИБИОТИКАМ**

Рост устойчивости к антибиотикам представляет серьезную проблему в масштабах систем здравоохранения большинства стран. Быстрая и эффективная идентификация бактериальных штаммов играет решающую роль в сокращении использования антибиотиков, поскольку разумное их применение может способствовать замедлению распространения устойчивых изолятов по всему миру. В литературе описано множество методов для быстрого распознавания изолятов и анализа их восприимчивости к антибиотикам (AST – antibiotic susceptibility test): спектроскопия комбинационного рассеяния, анализ изображений единичных клеток, микрофлюидные технологии, МС-анализ, высокочувствительная детекция люминесцентных или флуоресцентных меток, импедансометрия и другие. В настоящем обзоре описываются подходы, разработанные в течение последних лет для оперативной идентификации штаммов и определения чувствительности к антибиотикам. Обзор охватывает как общие принципы, так и конкретные проблемы и перспективы, связанные с их применением указанных подходов в области идентификации штаммов бактерий и определения антибиотикорезистентности.

Табл. 1, илл. 6, библиогр. 218 назв.

А. В. СЕРГЕЕВ, О. В. КИСИЛЬ, А. А. ЕРЁМИН, А. С. ПЕТРОВ,  
М. Э. ЗВЕРЕВА

### **«ЧАСЫ СТАРЕНИЯ» НА ОСНОВЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК**

Старение вызывает систематические изменения в физиологических и молекулярных параметрах организма, называемых биомаркерами старения. Статистические модели, связывающие изменения на уровне отдельных биомаркеров с биологическим возрастом, называют часами старения. Этот инструмент способен дать комплексную оценку состояния организма и количественно определить скорость старения. Перспективным направлением для создания часов старения является анализ внеклеточной ДНК (вкДНК), циркулирующей в крови и объединяющей множество потенциальных биомаркеров. В данном обзоре подробно рассматриваются фрагментомика, топология и эпигенетический ландшафт вкДНК, как потенциальные биомаркеры старения. Показан потенциал использования результатов секвенирования единичных молекул вкДНК методом длинных прочтений – технологии, способной совместно охарактеризовать множество биомаркеров – для создания более точных часов старения.

Илл. 3, библиогр. 103 назв.

И. С. КИСЕЛЕВ, Н. М. БАУЛИНА, О. О. ФАВОРОВА  
**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧАСЫ: МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК  
КАК МАРКЕР БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА  
И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Одним из ключевых критериев оценки здоровья человека, используемых в практической медицине для прогнозирования риска распространенных хронических заболеваний, является его возраст. Однако, биологический возраст, который отражает индивидуальное состояние организма, функциональные возможности человека, его социальное благополучие и риск преждевременной смерти от различных причин, часто не совпадает с календарным. Для определения биологического возраста конкретного индивида и скорости его старения было предложено использовать специфические панели маркеров метилирования ДНК, названные «эпигенетическими часами» (ЭЧ).

В настоящем обзоре представлена информация об основных типах разработанных ЭЧ, и их главных характеристиках. Описаны результаты работ, посвященных изучению индивидуальной скорости старения при распространенных возраст-ассоциированных заболеваниях, и очерчен круг основных направлений, развитие которых может расширить применение ЭЧ в фундаментальной и практической медицине. Не вызывает сомнений, что раскрытие сложных механизмов взаимодействия между скоростью эпигенетического старения и развитием возраст-ассоциированных заболеваний может сыграть ключевую роль как для прогнозирования и ранней диагностики последних, так и для разработки комплекса профилактических мер, которые могут отсрочить наступление болезни.

Табл. 3, илл. 1, библиогр. 113 назв.

Г. А. НЕВИНСКИЙ  
**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА И НАРАБОТКИ АБЗИМОВ  
У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

В настоящее время остается очень много вопросов о механизмах развития аутоиммунных (АИЗ), неврологических и вирусных заболеваний и возможностях иммунного ответа на разные антигены при этих патологиях. Иммунная система человека теоретически способна синтезировать примерно около миллиона антител против одного и того же антигена с самыми раз-

ными свойствами. Сколько антител и с какими свойствами реально может сформироваться в организме здоровых людей и пациентов с АИЗ пока не понятно. На эти вопросы невозможно ответить с использованием таких подходов как иммуноферментный анализ или аффинная хроматография антител (АТ) на специфических сорбентах. Возможности этих методов в анализе многообразия антител, которые образуются на внешние и внутренние антигены и их роль в патогенезе разных заболеваний очень ограничена. Анализом моноклональных антител, полученных с помощью метода фагового дисплея, проведена оценка возможного числа антител в крови больных системной красной волчанкой (СКВ). Оказалось, что число ауто-антител против ДНК и основного белка миелина (ОБМ) может превышать 3–4 тысячи и примерно 30–40 % из них являются абзимами гидролизующими ДНК и ОБМ. Однако и этот подход не позволяет понять все многообразие различных свойств таких антител.

Одним из подходов к более детальному изучению специфических свойств антител оказался анализ их каталитических активностей. Некоторые антитела-абзимы могут выполнять положительную, а другие отрицательную роль в развитии разных заболеваний. Например, у ВИЧ-инфицированных больных абзимы против вирусных полимеразы и интегразы гидролизуют эти белки замедляя развития синдрома иммунодефицита человека. Другие антитела играют отрицательную роль в патогенезе вирусных, неврологических и аутоиммунных заболеваний. Например, ДНК- и гистон-гидролизующие антитела проникают через клеточные и ядерные мембраны, стимулируют апоптоз клеток и, как следствие, происходит разжигание аутоиммунных процессов при многих патологиях. Антитела против ОБМ гидролизуют этот белок в оболочках нервных тканей, что ведет к развитию рассеянного склероза (РС). При этом абзимы против пяти гистонов гидролизуют каждый их этих гистонов и ОБМ, а АТ против ОБМ – ОБМ и все пять гистонов. Кроме того, установлено, что субстратная специфичность абзимов в гидролизе гистонов и ОБМ очень сильно изменяется в зависимости от стадии развития РС и СКВ. Именно на этом примере более детально проанализирована роль абзимов против различных антигенов в реализации их расширенной роли в патогенезе некоторых АИЗ. В данном обзоре проведен анализ роли дефектов в дифференцировке стволовых клеток костного мозга при развитии АИЗ в формировании В лимфоцитов, продуцирующих вредные для млекопитающих абзимы. В обзоре впервые обобщены данные об исключительном многообразии аутоантител и абзимов, их необычных биологических функциях и роли в патогенезе аутоиммунных патологий.

Табл. 3, илл. 4, библиогр. 171 назв.

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>И.А.Седлов, Н.Н.Случанко.</i> Большой загадочный мир белков 14-3-3 растений .....	3
<i>С.С.Шишкин.</i> Белки-совместители (moonlighting proteins) человека и ряда других эукариот. Эволюционные аспекты .....	55
<i>В.В.Колесникова, О.С.Никонов, Т.Ф.До, Е.Ю.Никонова.</i> Разнообразие белков семейства eif4e в составе eIF4F комплекса .....	91
<i>Т.В.Жарова, В.Г. Гривенникова.</i> Fo·F1 АТР-синтаза/АТРазы <i>Paracoccus denitrificans</i> : загадка однаправленного катализа .....	127
<i>А.Ю.Руденко, С.С.Марьясина, Р. М.Ожиганов, П.В.Сергиев, В.И.Польшаков.</i> Ферментативные реакции S-аденозил-L-метионина: синтез и превращения .....	153
<i>Д.А.Бутузова, М.А.Кулебякина, Н.А.Басалова, А.Ю.Ефименко.</i> Белок активации фибробластов альфа (FAP $\alpha$ ) как перспективная мишень для диагностики и лечения онкологических и фиброзирующих заболеваний: современные подходы к визуализации и оценке функциональной активности .....	197
<i>М.С.Козин, О.Г.Кулакова, И.С.Киселев, Е.В.Семина, В.В.Какоткин, М.А.Агапов, О.О.Фаворова.</i> Вариативность митохондриального генома и болезнь Альцгеймера .....	213
<i>В.И.Муронец, С.С.Кудрявцева, Л.П.Курочкина, Е.В.Лейси, Ю.Ю.Стройлова, Е.В.Шмальгаузен.</i> Факторы, влияющие на патологическую трансформацию амилоидных белков: от посттрансляционных модификаций до шаперонов .....	237
<i>М.О.Шлеева, Г.Р. Демина, А.С.Капрельяну.</i> Биохимия реактивации покоящихся микобактерий .....	281
<i>Е.В.Захарьева, Б.А.Мартини, Е.Г. Салина.</i> Механизмы вирулентности бактерии <i>Mycobacterium abscessus</i> и её взаимодействие с иммунной системой макроорганизма .....	311
<i>И.А.Гуляев, М.Б.Сокол, М.Р.Моллаева, М.А.Клименко, Н.Г.Яббаров, М.В. Чиркина, Е.Д.Никольская</i> Полимерные носители в биомедицине .....	339
<i>Е.А.Акулина, Г.А.Бонарцева, А.А.Дудун, М.Ю.Кочевалина, А.П.Бонарцев, В.В.Воинова.</i> Современное состояние изучения механизмов биологической активности альгинатов .....	381

---

<i>А.А.Зорина, Д.А.Лось, О.И.Клычников</i> Серин-треониновые протеинкиназы цианобактерий .....	419
<i>Н.Г.Яббаров, Е.Д.Никольская, С.Б.Бибииков, А.А.Мальцев, М.В.Чиркина, М.Р.Моллаева, М.Б.Сокол, Е.Ю.Эпова, Р.О.Алиев, И.Н.Курочкин.</i> Методы быстрой оценки резистентности микроорганизмов к антибиотикам .....	457
<i>А.В.Сергеев, О.В.Кисиль, А.А.Ерёмин, А.С.Петров, М.Э.Зверева.</i> «Часы старения» на основе внеклеточной ДНК .....	503
<i>И.С.Киселев, Н.М.Баулина, О.О.Фаворова.</i> Эпигенетические часы: метилирование днк как маркер биологического возраста и возраст-ассоциированных заболеваний .....	523
<i>Г.А.Невинский.</i> Особенности иммунного ответа и продукции абзимов у больных аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями .....	547
Аннотации статей .....	587

Научное издание

**УСПЕХИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**Том LXV**

Утверждено к печати  
Ученым советом  
ФИЦ Биотехнологии РАН  
19.12.2024

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

Подписано к печати 27.12.2024.  
Формат 60x90/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Уч.-изд. л. 50,0 Усл.печ. л. 52,0 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](mailto:geos-books@yandex.ru), [geos@ginras.ru](mailto:geos@ginras.ru)  
[www.geos-books.ru](http://www.geos-books.ru)

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в ООО "Чебоксарская типография № 1"  
429019, Яебоксары, пр. И. Яковлева, 15.