Приоритетное направление VI.46. Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов

Программа VI.46.1. Протеомика, ферменты и белково-нуклеиновые молекулярные машины (координаторы член-корр. РАН О. И. Лаврик, докт. хим. наук Г. Г. Карпова)

Учеными Института химической биологии и фундаментальной медицины установлен новый структурный элемент мРНК-связывающего центра рибосомы человека — консервативный у эукариот мотив YxxPKxYxK рибосомного белка S26e (рис. 21). Получено современное представление о молекулярных механизмах трансляции у высших организмов, про-

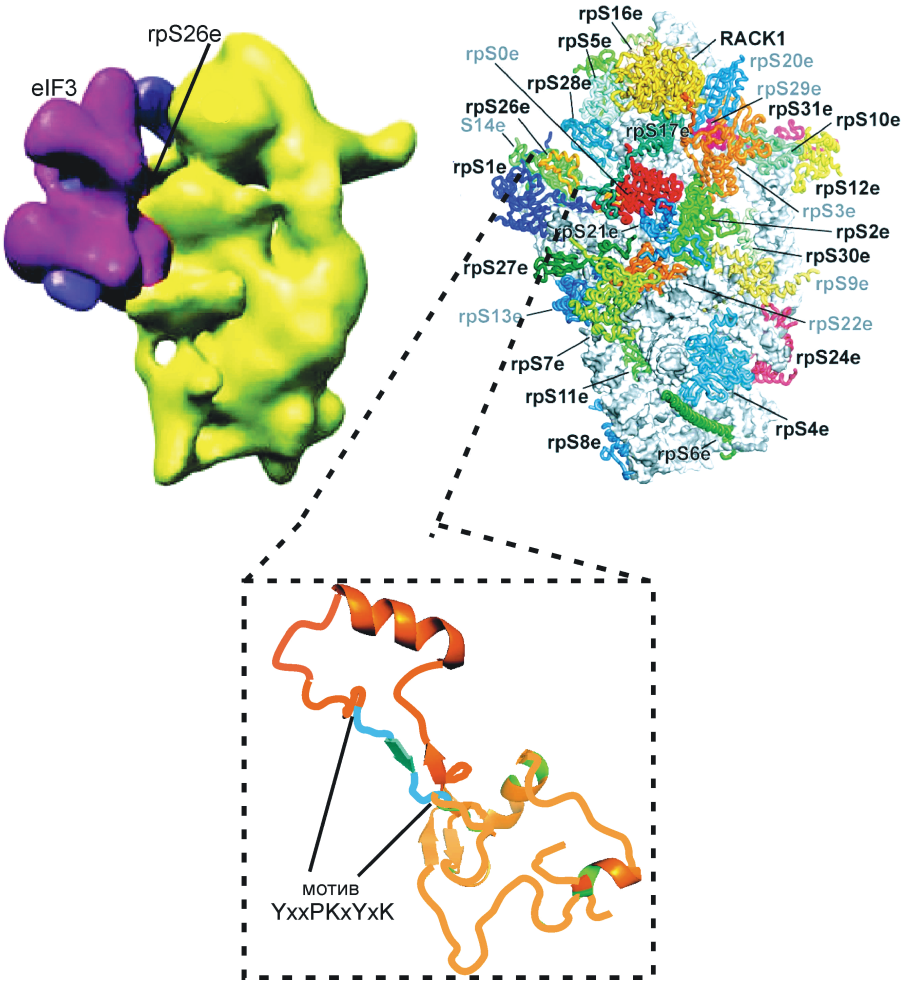

Рис. 21. Расположение рибосомного белка S26e и фактора инициации eIF3 на малой субчастице рибосомы эукариот. Вверху слева — крио-электронно-микроскопическая модель 40S рибосомной субчастицы млекопитающих, связанной с фактором инициации eIF3 [Siridechadilok et al., 2005]. Вверху справа — рентгеноструктурная модель 40S субчастицы низших эукариот (*Tetrahymena thermophila*) [Rabl et al., 2011], на которой обозначены рибосомные белки. Внизу — увеличенная структура белка S26, на которой выделен голубым цветом консервативный мотив YxxPKxYxK.

ливающее свет на ключевую роль этого мотива во взаимодействии малой субчастицы рибосомы с эукариот-специфичным фактором инициации eIF3 и в поддержании рамки считывания мРНК.

Сотрудниками этого же Института открыт новый путь репарации ДНК у человека. Впервые показано, что тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) человека — фермент, участвующий в репарации необратимых комплексов топоизомеразы 1 с ДНК, способен также расщеплять апуриновые/апиримидиновые (АР) сайты в двуспиральной и однонитчатой ДНК. Обнаруженная активность позволяет предположить участие Tdp1 в новом механизме репарации АР-сайтов (рис. 22). Биологическая значимость обнаруженной активности подтверждается тем, что мутация в активном центре Tdp1, H493R, приводящая к потере АР-расщепляющей активности фермента, вызывает тяжелое нейродегенеративное расстройство — синдром спиноцеребральной атаксии и нейропатии (SCAN1). Процесс репарации АР-сайтов с участием Tdp1 может быть отнесен к путям, обеспечивающим дополнительную надежность функционирования механизмов репарации ДНК.

Учеными Института биофизики на основе мутантных вариантов Ca^{2+}-регулируемого фотопротеина обелина с измененными характеристиками биолюминесценции разработан и апробирован на клинических сыворотках способ одновременного микроанализа двух форм пролактина — тотального и иммуноглобулин-связанного (макро), циркулирующих в кровяном русле (рис. 23). Анализ показал близкие результаты по содержанию тотального пролактина по сравнению с традиционным радиоизотопным методом и его макроформы, без дополнительной обработки сывороток (осаждение ПЭГ, гель-фильтрация). Подход не имеет аналогов и позволяет существенным образом ускорить анализ, сократить материальные затраты, а также избежать ошибок традиционного раздельного определения.

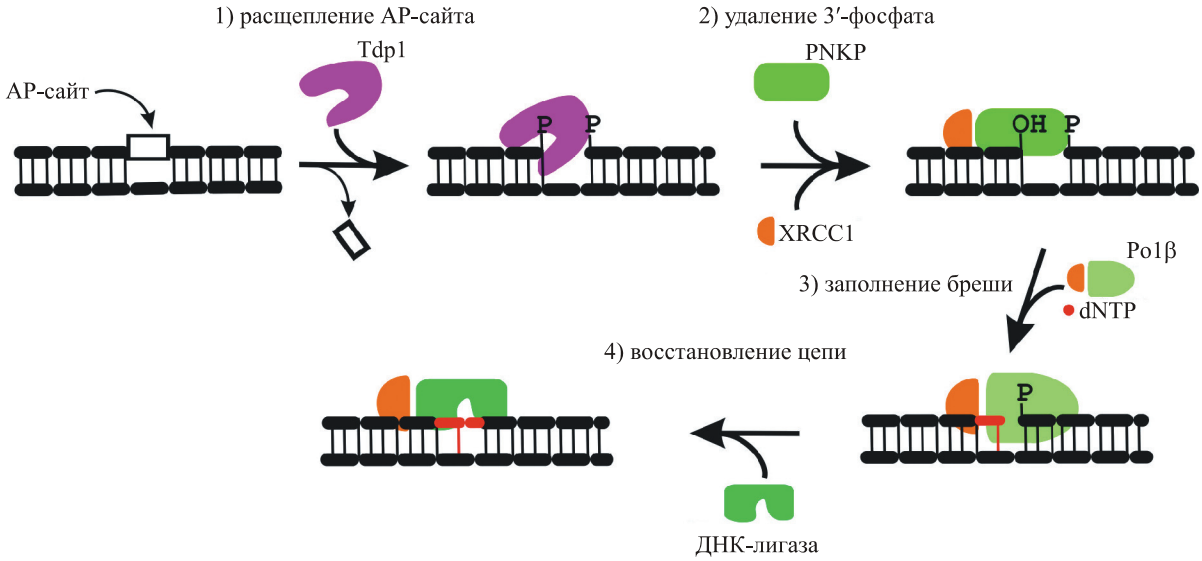

Рис. 22. Новый механизм репарации АР-сайтов с помощью тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 Tdp1, полинуклеотидкиназы/фосфатазы (PNKP), XRCC1, ДНК-полимеразы бета (Polβ) и ДНК-лигазы.

Tdp1 гидролизует АР-сайт с образованием мононуклеотидной бреши с фосфатными группами на 3′- и 5′-концах. В дальнейший процессинг повреждения вовлечены полинуклеотидкиназа/фосфатаза (PNKP), удаляющая 3′-фосфат, ДНК-полимераза бета, заполняющая брешь, и комплекс ДНК-лигаза/XRCC1, восстанавливающий целостность цепи ДНК.

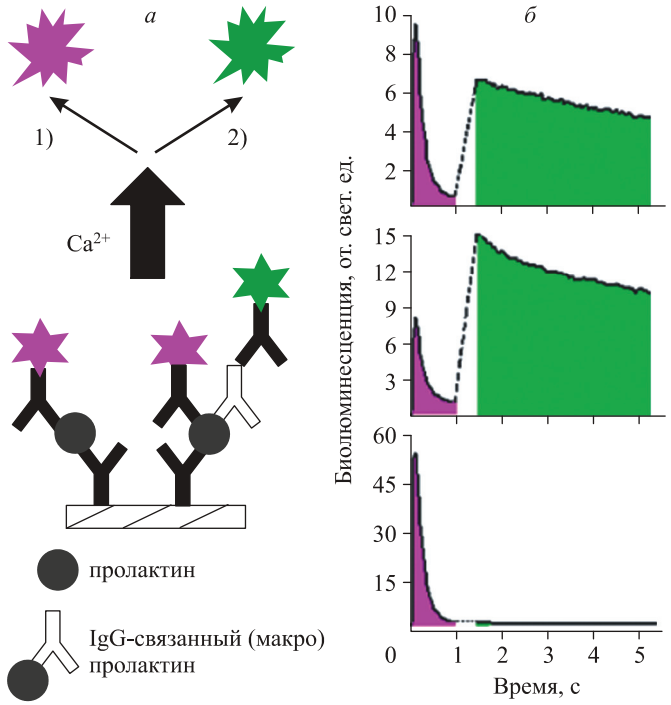

Рис. 23. Одновременный биолюминесцентный анализ тотального и макропролактина в сыворотках.

а — схема анализа, *б* — результаты определения: быстрый «фиолетовый» сигнал измеряет тотальный, а медленный «зеленый» сигнал — макропролактин.