

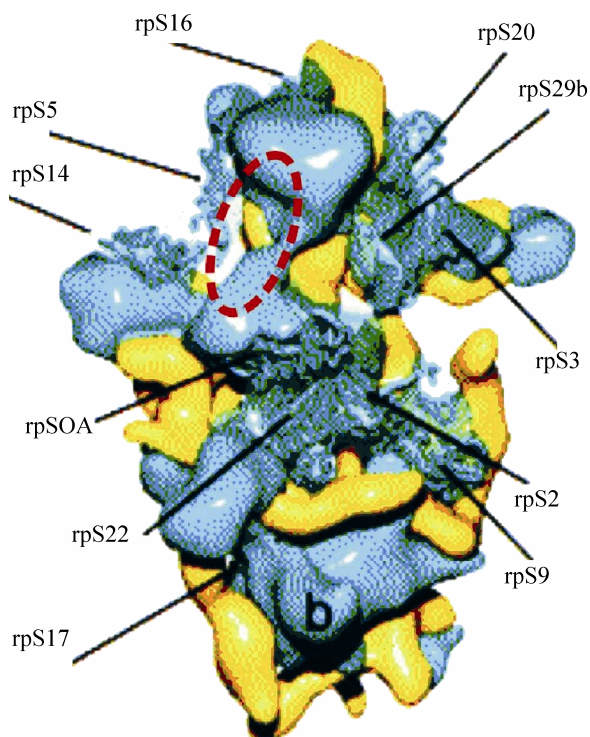
## ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ 6.5. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОМОЛЕКУЛ И НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

### Программа 6.5.1. Супрамолекулярные комплексы нуклеиновых кислот и ферментов

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины разработаны эффективные методы выделения и анализа внеклеточной ДНК из крови и мочи здоровых доноров и больных раком предстательной железы, позволяющие определять расположение метилированных цитозинов (рис. 17).

Созданы основы технологии, открывающей возможность разработки ПЦР-метода ранней неинвазивной диагностики и мониторинга злокачественных опухолей предстательной железы по характеру метилирования промотора гена GSTP1.

С помощью оригинального метода, основанного на комплементарно-адресованном алкилировании РНК, разработанного в этом же Институте, исследовано строение участка связывания на рибосоме специфического структурного элемента (IRES) РНК вируса гепатита С (ВГС), обеспечивающего инициацию ее трансляции в клетках человека (рис. 18). Установлено, что белки малой (40S) субчастицы рибосомы р40 (S0A), S3а, S5, S14 и S16 играют ключевую роль в ее взаимодействии с этой вирусной РНК. Участок связывания IRES ВГС на субчастице 40S практически не перекрывается с центром связывания клеточных мРНК, что открывает возможность разработки новых подходов к созданию противовирусных агентов, направленных на избирательное подавление ее связывания с рибосомами.



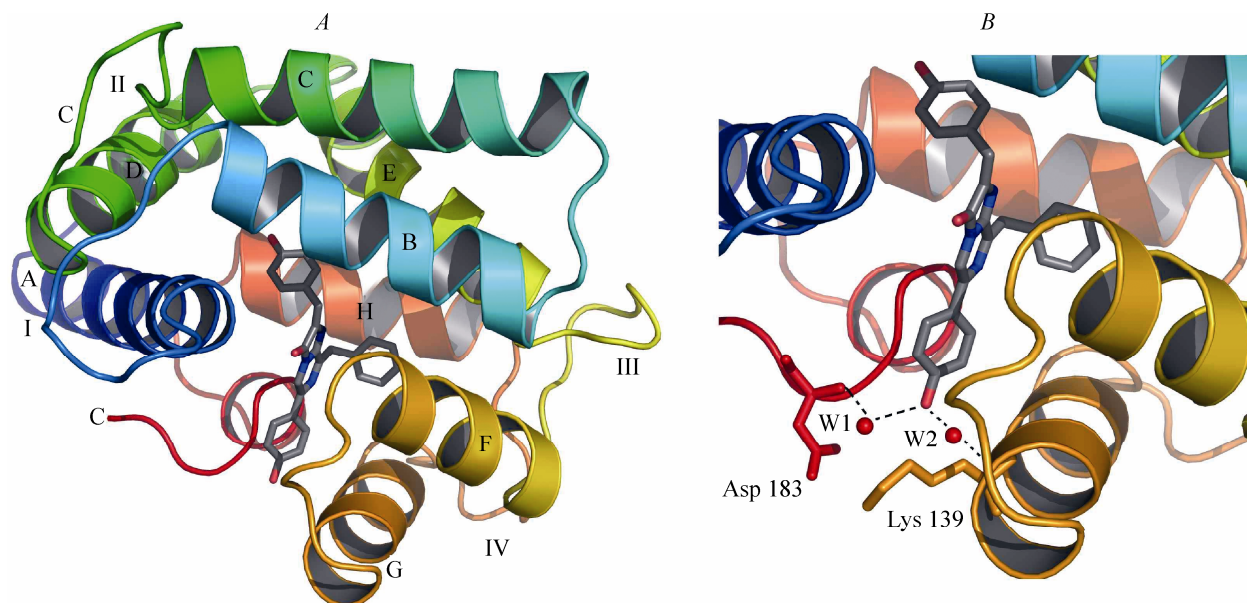
**Рис. 18.** Структура участка связывания IRES ВГС на малой субчастице рибосом человека. На модели малой субчастицы, взятой из литературных данных, указано положение некоторых рибосомных белков (rp). Рибосомные белки, формирующие участок связывания IRES ВГС, отмечены. Штриховой линией обозначено местоположение субдоменов Шe/d IRES ВГС, играющих ключевую роль в связывании вирусной РНК с рибосомой.

```

cmetggccagctgcmetgcmetggcmetgactccmetggggactccagggcmetgcccctctgcmetggccm
etmetgacmetgccmetgggggtgcagcmetggccmetgccmetggggctggggccmetggcmetgggagtccmet
gcmetgggaccctccagaagagcmetggccmetggcmetggcmetgtgactcagcactggggcmetggag
cmetggggcmetgggaccacccttataaggctcmetggaggccmetgcmetgaggccttcmetgctggag
tttcmetgccmetgccmetgcagtccttcmetgccaccagtgagtacmetgcmetgcmetggcccmetgctcc
ccmetg
    
```

**Рис. 17.** Раннее обнаружение рака предстательной железы по характеру метилирования промотора гена GSTP1.

ДНК (1028—1279, X08058) больных раком предстательной железы. Отмечены цитозины, метилированные у больных и неметилированные у здоровых.



**Рис. 19.** Кристаллическая структура целентеразинсвязывающего белка из *Renilla muelleri* (A). Целентеразин расположен в центре белковой молекулы. Структура целентеразинсвязывающего белка с увеличением в районе 6-(*n*)-гидроксифенильной группы целентеразина (B). Молекулы воды показаны в виде шариков.

Учеными Института биофизики впервые клонирована кДНК, кодирующая  $\text{Ca}^{2+}$ -регулируемый целентеразинсвязывающий белок (природный субстрат люциферазы) из светящегося морского коралла *Renilla muelleri*. Рекомбинантный белок экспрессирован в клетках

*E. coli*, выделен в гомогенном виде и охарактеризован. Впервые получены кристаллы и с разрешением 1,72 Å определена пространственная структура  $\text{Ca}^{2+}$ -регулируемого целентеразинсвязывающего белка (рис. 19).