

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ 6.5. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОМОЛЕКУЛ И НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Программа 6.5.1. Супрамолекулярные комплексы нуклеиновых кислот и ферментов (координатор акад. В. В. Власов)

Учеными Института биофизики клонированы и охарактеризованы гены, кодирующие люциферазу, зеленый флуоресцентный белок и Ca^{2+} -зависимый целентеразинсвязывающий белок (СВР), являющиеся необходимыми компонентами биолюминесцентной системы ко-

ралла *Renilla muelleri*. С разрешением 1,7 и 1,8 Å определены кристаллические пространственные структуры СВР, связанного с целентеразином, и апо-СВР, связанного с ионами кальция (рис. 16). Полученные результаты являются основой для создания новых биолюми-

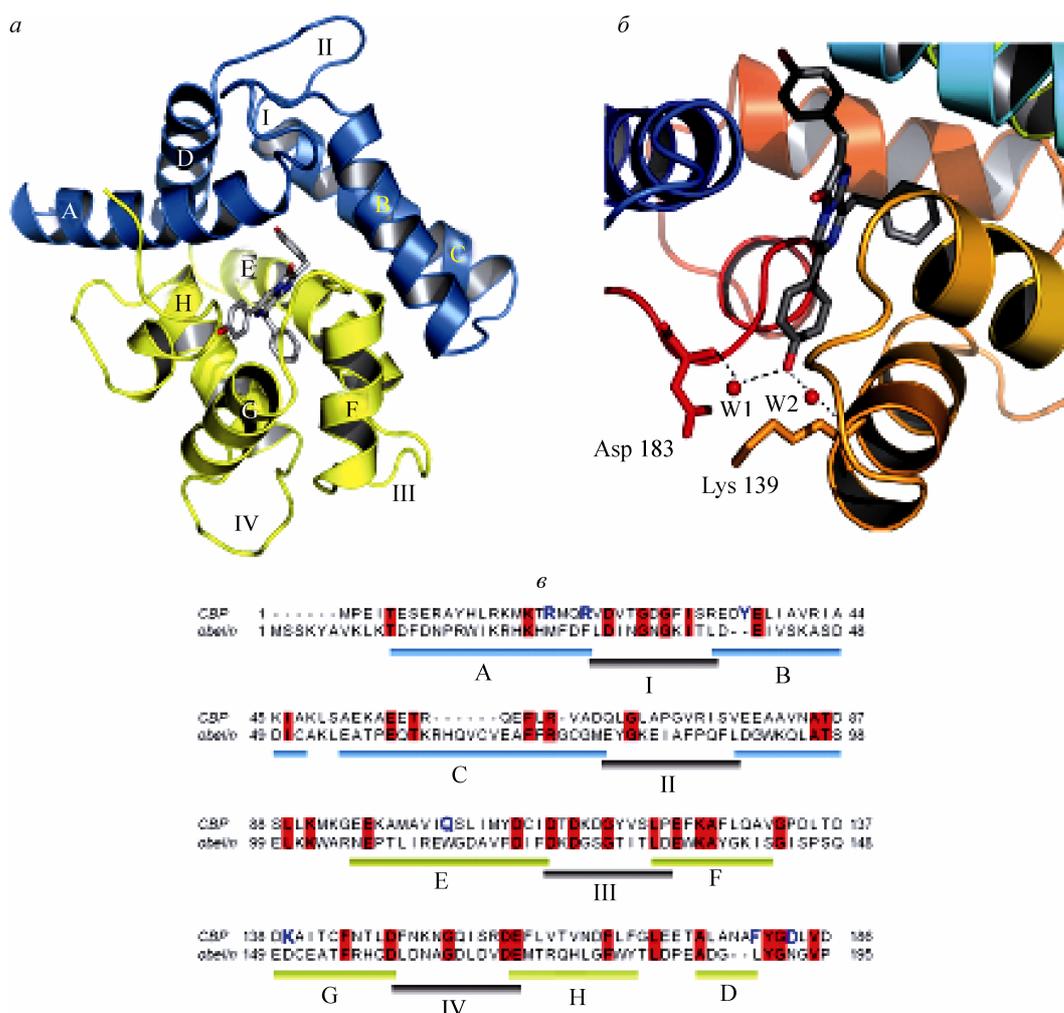


Рис. 16. Кристаллическая структура Ca^{2+} -зависимого целентеразинсвязывающего белка из *Renilla muelleri*. Целентеразин показан в центре молекулы (а). Кристаллическая структура СВР с увеличением в районе 6-(*n*-гидрокси)-фенильной группы целентеразина (б). Выравненные аминокислотные последовательности СВР и обелина (в).

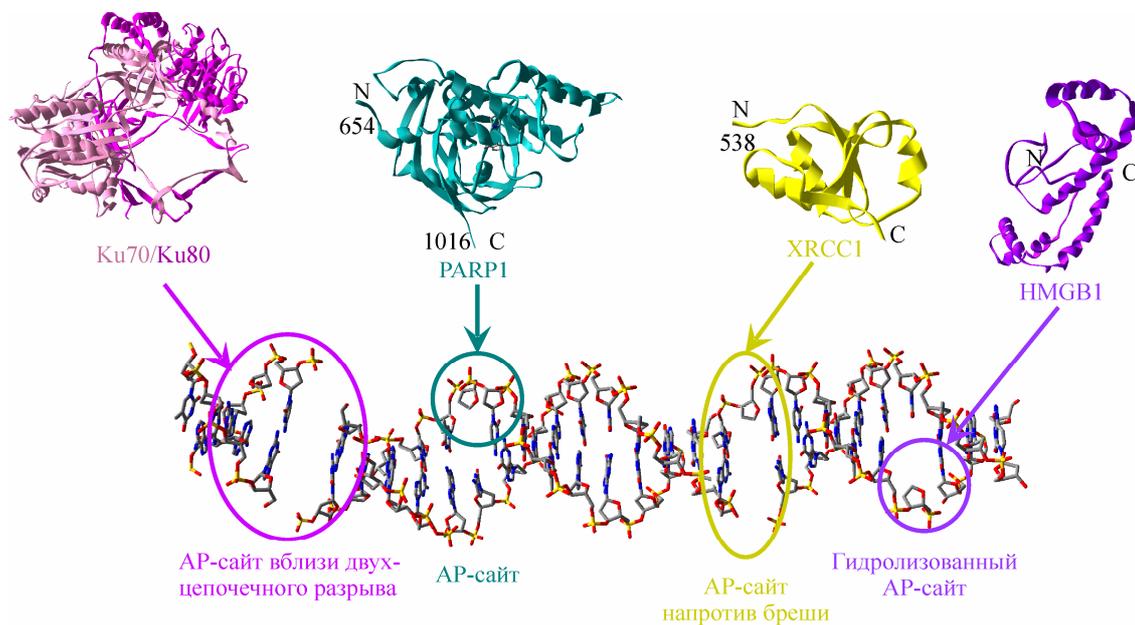


Рис. 17. Идентификация белков человека (Ku-антиген, PARP1, XRCC1, HMGB1), формирующих ковалентные аддукты с апуриновыми/апиримидиновыми сайтами, включенными в различные структуры ДНК, в том числе в кластеры повреждений. Идентификация белков, взаимодействующих с AP-сайтами, в экстрактах клеток человека проведена с использованием аффинной модификации и МАЛДИ-ТОФ-МС.

несцентных репортерных систем, которые будут использоваться в медицине, биотехнологической и фармакологической промышленности.

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины открыто специфическое взаимодействие ряда белков процессов репарации ДНК (Ku70/80, PARP1, XRCC1,

HMGB1) с апуриновыми/апиримидиновыми сайтами (AP-сайтами), возникающими под действием генотоксических агентов и ионизирующего излучения (рис. 17). Обнаруженное взаимодействие белков с AP-сайтами позволяет клетке регулировать их процессинг и предотвращать образование двойных разрывов, наиболее токсических для клетки. Предложен

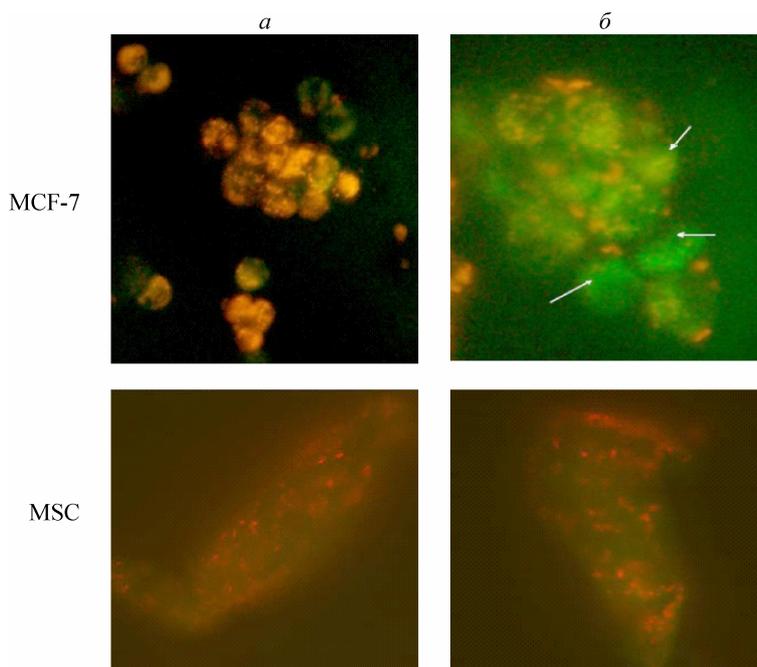


Рис. 18. Препараты раковых клеток MCF-7 и мезенхимальных стволовых клеток MSC.

a — необработанные клетки; *б* — клетки, обработанные рекомбинантным аналогом лактальбумина. Стрелками показано накопление зеленого сигнала, указывающего на развитие апоптоза в клетках MCF-7, ведущего к гибели этих клеток.

метод мониторинга уровня белков, определяющих чувствительность клеток к ионизирующему облучению при радиотерапии.

Учеными этого же Института обнаружено, что рекомбинантный аналог лактапина, пептида человеческого молока, вызывает гибель раковых клеток человека MCF-7 в культуре и не снижает жизнеспособности здоровых клеток — мезенхимальных стволовых клеток (MSC) жировой ткани человека. Показано, что гибель раковых клеток под действием аналога лактапина развивается по пути апоптоза (рис. 18). Полученные результаты позволяют рассматривать рекомбинантный аналог лактапина в качестве потенциального противоопухолевого препарата, способного селективно подавлять рост и вызывать апоптотическую гибель раковых клеток, не повреждая здоровые клетки организма.

В этом же Институте впервые показано, что небольшая фракция электрофоретически и иммунологически гомогенных препаратов IgG, выделенная из крови ВИЧ-инфицированных больных методами хроматографии на различных аффинных сорбентах, включая сефарозу с иммобилизованной интегразой, специфически гидролизует только интегразу ВИЧ-1 — фермент, ответственный за встраивание вирусной

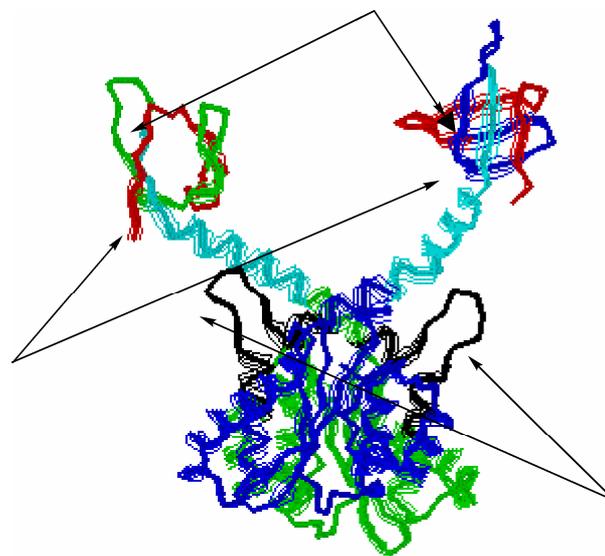


Рис. 19. Сайты гидролиза фермента интегразы антителами из крови ВИЧ-инфицированных больных.

ДНК в геном человека, а не другие белки. Показано, что интеграса-гидролизующая активность является собственным свойством ВИЧ-антител. Установлено, что иммуноглобулины ВИЧ-инфицированных больных гидролизуют интегразу в центральном и С-концевом доменах белковой молекулы (рис. 19).