

значение для поддержания гомеостаза в условиях нарастания средовых воздействий в ходе онтогенеза.

**РОЛЬ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ
НЕФЕРМЕНТАТИВНЫХ
МОДИФИКАЦИЙ В МОЛЕКУЛЯРНЫХ
МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
ЖИЗНИ БЕЛКОВ**

Сорокина И.А., Лукаш А.И., Вечканов Е.М.,
Дурканаева О.А., Булгакова А.А.,
Темяков А.В., Парибек И.М., Алилуев И.А.
*ФГОУ ВПО "Южный федеральный
университет"
Ростов-на-Дону, Россия*

Причины, по которым время функционирования белков меньше времени жизни клеток, их содержащих, или времени существования многоклеточного организма, весьма разнообразны. Молекулы, выполняющие регуляторные функции, например пептидные гормоны, заведомо должны обладать коротким периодом активности. В противном случае, оперативная регуляция интенсивности метаболических процессов была бы невозможной. Ограниченным во времени функционированием должны обладать многие ферменты и белки, регулирующие активность генома. Другой причиной, требующей замены функционирующих белков вновь синтезированными, являются случайные повреждения их структуры. Взаимодействие белков со свободными радикалами, продуктами перекисного окисления липидов, другими химически активными соединениями и физическими факторами, ведет к постепенному нарастанию структурно-функциональных изменений в их молекулах.

В отличие от ДНК, имеющей множественные и взаимодополняющие системы репарации, возможности восстановления нативной структуры белков, по-видимому, ограничены функциями белков теплового шока. Если бы не существовало систем выбраковки и деградации дефектных белков, то в клетках с большой продолжительностью жизни происходило бы массивное накопление белковых молекул с утраченными или искаженными функциями. Такие белковые молекулы действительно обнаруживаются при старении, как и вызванные этим нарушения метаболизма.

Ввиду чрезвычайной структурно-функциональной разнокачественности белков и многообразия нарушений их структуры малореальным представляется существование протеиназ, «нацеленных» на каждую отдель-

ную из возможных модификаций. Столь же низка вероятность существования огромного числа узкоспециализированных протеиназ, опознающих отклонения от нативной структуры для каждого белка или группы близких белков.

На клеточном уровне запрограммированная смерть – апоптоз, в настоящее время твердо доказана прямыми экспериментами. Мы предлагаем существование еще одного уровня реализации функции старения. На молекулярном уровне эволюция белков изобрела принципиально иной механизм, в основе которого лежит включение в первичную структуру нестабильных элементов, делающих неизбежным элиминацию белков во времени. Таким универсальным элементом, контролирующим среднее статистическое время жизни белковой молекулы, стали амиды.

В 1970 году А.Б. Робинсоном высказано предположение о неферментативном гидролизе амидов (аспарагина и глутамина), как о механизме, определяющем продолжительность «жизни» молекул белков, клеток и организмов. На кафедре биохимии и микробиологии экспериментально показано, что процесс неферментативного дезамидирования инициирует структурные преобразования молекул, что делает возможным опознавание поврежденных белков обычными протеолитическими системами клетки. Механизмом, обеспечивающим селективную деструкцию модифицированных белков, является аспарагинзависимая автофрагментация молекул.

В экспериментах, моделирующих «физиологическое старение» индивидуальных белков (сывороточного альбумина, алкогольдегидрогеназы, инсулина, белков антиоксидантной защиты – каталазы, супероксиддисмутазы, лактопероксидазы, лактоферрина и лактоглобулина) на фоне снижения уровня амидированности было отмечено увеличение степени автофрагментации и падение биологической активности белков. На основании многолетних исследований коллектива кафедры биохимии и микробиологии была установлена ведущая роль неферментативного дезамидирования в возрастных изменениях белковых структур клеточных популяций низших эукариот (*Saccharomyces paradoxus*), а также различных тканей растений (*Pisum sativum*), животных (*Ratus norvegicus*) и человека *in vivo*. что позволяет предположить универсальность процесса посттрансляционного дезамидирования и принадлежность его к общим элементам реализации программы апоптоза белков.