

## Відділ ензимології білкового синтезу

Завідувач відділу — доктор біологічних наук,  
старший науковий співробітник М. А. Тукало  
E-mail: mtukalo@imbg.org.ua

Відділ створено у 1989 році. Основним науковим напрямком відділу є вивчення структурних основ РНК-білкового впізнавання та ферментативного каталізу. Дослідження останніх років спрямовані на визначення структурних основ декодування генетичної інформації, яке відбувається при біосинтезі білка на дорибосомному рівні. Головними дійовими структурами цього найскладнішого процесу є тРНК і ферменти аміноацил-тРНК синтетази (АРСази), які приєднують до тРНК необхідну амінокислоту.

Упродовж останніх 10 років у співробітництві з д-ром С. Кусаком з Європейської молекулярно-біологічної лабораторії (ЄМБЛ) у відділі досліджуються просторові структури низки АРСаз та їхніх комплексів з різними комбінаціями субстратів, включаючи комплекси з тРНК. Показано, що процес синтезу специфічних продуктів АРСазами супроводжується конформаційними змінами в активному центрі ферментів і за його межами. Одержані дані дозволили висвітлити механізми активації амінокислот та зрозуміти молекулярні механізми впізнавання гомологічних тРНК і їхнього аміноацилування цими ферментами.

Найвагоміших результатів досягнуто у дослідженні серил-, тирозил- і лейцил-тРНК синтетази із *Thermus thermophilus*, які в прокариотів упізнають тРНК з довгим варіабельним стеблом. Визначення нами структури комплексу СерРС:тРНК<sup>Ser</sup> дало змогу отримати перші відомості про будову тРНК з довгим варіабельним стеблом та детальну інформацію про її взаємодію з ферментом. Внаслідок розшифровки просторової структури комплексу ТирРС:тРНК<sup>Tyr</sup> вперше показано незвичайний (неканонічний) для цього класу ферментів тип упізнавання тРНК. ТирРСТТ належить до 1-го структурного класу, але має тип упізнавання, характерний для АРСаз 2-го класу, де тРНК взаємодіє з ферментом з боку довгого варіабельного стебла. І, насамкінець, встановлення просторової структури комплексу ЛейРСТТ:тРНК<sup>Leu</sup> висвітлює повну картину взає-

модії синтетаз з тРНК, які мають довге варіабельне стебло. Виявлені нами відмінності в просторових структурах тРНК<sup>Ser</sup>, тРНК<sup>Tyr</sup> і тРНК<sup>Leu</sup> методами рентгеноструктурного аналізу та хімічної модифікації дозволяють зрозуміти важливість їхньої ролі у процесах впізнавання і дискримінації гомологічними АРСазами.

Різниця в структурах прокариотичних і еукариотичних АРСаз і різні механізми впізнавання гомологічних тРНК, які, наприклад, спостерігаються у випадку проліл- та тирозил-тРНК синтетаз, можна використати для пошуків нових антибіотиків проти патогенних бактерій. Наприклад, у випадку ПроРС існують дві форми фермента, які виникли в результаті дивергенції на ранніх етапах еволюції: ПроРС еукариотів і архебактерій, для яких характерна наявність додаткового С-кінцевого домена, розташованого за антикодон-зв'язуючим доменом, і ПроРС прокариотів, де цей домен відсутній. Недавно нами розшифровано кристалічну структуру ПроРС із *T. thermophilus* і її комплексів з різними субстратами, в тому числі з тРНК<sup>Pro</sup>. ПроРС людини має високий ступінь гомології з ПроРС із *T. thermophilus* і належить до тієї ж групи.

Роботу відділу з вивчення АРСаз поширено і на інші РНК-зв'язуючі білки: фактори термінації білкового синтезу, ферменти модифікації РНК, білкові фактори РНК-сплайсингу та на вивчення білків, які відіграють важливу роль у розвитку вірусних та злоякісних захворювань людини.

Плідна робота відділу стала можливою завдяки тісній науковій співпраці з зарубіжними міжнародними установами, в першу чергу з ЄМБЛ (Франція), Інститутом молекулярної і клітинної біології (Франція), Хьюстонським університетом (США), Токійським університетом (Японія), Інститутом ракових досліджень (Англія), Інститутом молекулярної біології ім. Енгельгардта РАН (Російська Федерація) та отриманню міжнародних наукових грантів: Медінституту ім. Говарда Х'юза (США), NATO, INTAS та ін.