

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Уникальный механизм действия харрингтонина – ингибитора белкового синтеза и противоопухолевого препарата

Акулич К.А.¹, Смирнова В.В.²

1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, 2 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: ksandra_girl@mail.ru

Растительный алкалоид харрингтонин (ХТ) был выделен в 60-е годы прошлого века из коры вечнозеленого растения *Cephalotaxus harringtonia*, произрастающего в Китае [4]. Он относится к группе сложных гетероциклических соединений – производных цефалотаксина – и обладает выраженным противоопухолевым действием [5-6], которое объясняется его способностью ингибировать белковый синтез в клетках млекопитающих [2,7]. Известно, что ХТ действует на стадии элонгации, связываясь с большой субчастицей рибосомы в районе А-сайта и подавляя пептидилтрансферазную реакцию [1]. Тем не менее, при добавлении к клеткам он вызывает не стабилизацию полисом, а их быструю разборку [2,7]. Считается, что это вызвано его неспособностью связываться с теми рибосомами, которые ведут продуктивную элонгацию внутри полисомы: ингибирующая активность ХТ проявляется лишь на тех рибосомах, которые заново связались с мРНК и только что приступили к элонгации [1]. Исходя из этого, было сделано предположение, что ХТ должен останавливать рибосому на первом (стартовом) кодоне [3].

Мы исследовали эффект ХТ на элонгацию в бесклеточной системе трансляции методом ту-принтинга (вариант ингибирования удлинения праймера на матрице мРНК, при котором обратная транскриптаза останавливается перед сидящей на ней рибосомой). Оказалось, что ХТ блокирует элонгацию не на стартовом кодоне, а несколькими триплетами позже. С помощью набора искусственных мРНК, полученных методом *in vitro* транскрипции со специально созданных молекулярно-генетических конструкций, мы показали, что ХТ специфически останавливает элонгирующую рибосому в положении, когда в её Р-сайте находится лизиновый, аргининовый или тирозиновый кодон. Мы предполагаем, что такая специфичность связана с зарядом и особенностями геометрии боковых радикалов данных аминокислот, которые после присоединения к растущему пептиду блокируют его дальнейшее продвижение из пептидилтрансферазного центра, оккупированного антибиотиком, в рибосомный тоннель. Аналогичные результаты мы получили с другим производным цефалотаксина – гомохаррингтонином (ГХТ) [5,8].

Полученные нами данные меняют представления о характере действия антибиотиков ХТ и ГХТ, а обнаруженный нами механизм является редким примером аминокислот-специфичного ингибирования элонгации.

Литература

1. Fresno M., Jiménez A., Vázquez D. Inhibition of translation in eukaryotic systems by harringtonine // Eur. J. Biochem. 1977, 72(2), 323-330.

2. Huang M.T. Harringtonine, an inhibitor of initiation of protein biosynthesis // *Mol. Pharmacol.* 1975, 11(5), 511-519.
3. Ingolia N.T., Lareau L.F., Weissman J.S. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes // *Cell*, 2011, 147(4), 789-802.
4. Powell R.G., Weisleder D., Smith C.R. Jr., Wolff I.A. Structure of cephalotaxine and related alkaloids // *Tetrahedron Lett.* 1969, 10(46), 4081-4084.
5. Powell R.G., Weisleder D., Smith C.R. Jr., Rohwedder W.K. Structures of harringtonine, isoharringtonine, and homoharringtonine // *Tetrahedron Lett.* 1970, 11(11), 815-818.
6. Powell R.G., Weisleder D., Smith C.R. Jr. Antitumor alkaloids for *Cephalotaxus harringtonia*: structure and activity // *J. Pharm. Sci.* 1972, 61(8), 1227-1230.
7. Tscherne J.S., Pestka S. Inhibition of protein synthesis in intact HeLa cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1975, 8(4), 479-487.
8. Tujebajeva R.M., Graifer D.M., Karpova G.G., Ajtkhozina N.A. Alkaloid homoharringtonine inhibits polypeptide chain elongation on human ribosomes on the step of peptide bond formation // *FEBS Lett.* 1989, 257(2), 254-256.

Слова благодарности

Выражаю благодарность своему научному руководителю Дмитриеву С.Е. (НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ).