

Убиквитин-подобные модификаторы протеолиза у человека и легочных пресноводных моллюсков

УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», г. Витебск, Беларусь

Известны два основных типа протеолиза – АТФ-зависимый (убиквитин-зависимый) и АТФ-независимый. Во всех тканях живых организмов большая часть внутриклеточных белков деградируют при помощи убиквитин-зависимого пути. Деградация белков по убиквитин-зависимому пути включает в себя два этапа – ковалентное присоединение к субстрату полиубиквитиновой цепочки и деградацию помеченного белка 26S протеасомой с высвобождением свободного убиквитина. [1, 2]. После открытия убиквитина было найдено несколько родственных белков, которые группируются на 2 семейства: белки с убиквитин-подобным доменом (*UDP*) и убиквитин-подобные модификаторы (*Ubl*). Последние не только гомологичны убиквитину по аминокислотной последовательности и пространственной структуре, но и имеют С-концевой остаток Gly, при помощи которого они могут формировать конъюгаты с белками [1]. Целью работы был сравнительный анализ некоторых убиквитин-подобных белков семейства *Ubl* у моллюсков и человека.

Материал и методы: поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере <https://www.ensembl.org>; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков осуществлялся на сервере <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> при помощи ресурса BLAST.

Для обоснования использования легочных пресноводных моллюсков с целью получения ферментов, в частности, ферментов протеолиза, были оценены параметры сходства убиквитин-подобных белков человека и моллюсков. При сравнительном анализе убиквитин-подобных белков человека и моллюсков *Biomphalaria glabrata* и *Lymnaea stagnalis* были установлены следующие уровни гомологии. Для моллюска *Biomphalaria glabrata*: *SUMO* (*Small ubiquitin-like modifier*) вовлечен в регуляцию различных клеточных процессов, таких как: ядерный транспорт, транскрипция, репарация и репликация ДНК, апоптоз и ста-

билизация белков, у позвоночных обнаружено 4 гомологичных гена – *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *SUMO4*; также как и убиквитинирование, присоединение SUMO к субстрату – сумоилирование (sumoylation) – происходит через образование изопептидной связи между С-концевым остатком Gly в молекуле SUMO и ε-аминогруппой остатка Lys в молекуле субстрата – гомология по аминокислотной последовательности для *SUMO2* 33,33 % и для *SUMO3* 34,62 %; последовательностей *SUMO1* и *SUMO4* не обнаружено; *NEDD8* (*Neuronal-precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8*) – подавляет экспрессию набора генов в предшественниках нервных клеток во время развития мозга – гомология по аминокислотной последовательности 92,42 %; *ISG15* (*IFN-stimulated gene 15*) – вовлечен в регуляцию иммунного ответа, клеточный рост и дифференцировку – гомология по аминокислотной последовательности 32,69 %; *GABARAP* – является ортологом *Atg8* (*Autophagy*), у млекопитающих этот модификатор вовлечен в регуляцию аутофагии при нейродегенеративных, нервномышечных и онкозаболеваниях, бактериальных и вирусных инфекциях – гомология по нуклеотидной (77,81 %) и аминокислотной (94,83 %) последовательностям; *FAT10* (*F-adjacent transcript-10*) – белок кодируется геном главного комплекса гистосовместимости и индуцируется TNFα и γ-интерфероном, состоит из 2-х убиквитинподобных доменов, один из которых может напрямую связываться с 26S протеасомой и опосредовать убиквитин-независимую деградацию белков – гомология по аминокислотной последовательности 31,65 %; *UFM1* (*Ubiquitin-fold modifier-1*) – биологические функции этой модификации пока не установлены – гомология по нуклеотидной (82,51 %) и аминокислотной (89,41 %) последовательностям; *URM1* (*Ubiquitin-related modifier-1*) – ковалентно конъюгируется через изопептидную связь с остатками лизина целевых белков – гомология по аминокислотной последовательности 64,36 %. Для моллюска *Lymnaea stagnalis*: была найдена только одна аминокислотная последовательность, которая при парном выравнивании давала процент сходства с несколькими модификаторами – *NEDD8* (55,71 %), *ISG15* (33,33 %), *FAT10* (31,34 %). Таким образом, подтвержден эволюционный консерватизм протеолитических ферментов, что позволяет использовать легочных пресноводных моллюсков с целью получения ферментов.

Литература

1. Сорокин А.В. Протеасомная система деградации и процессинга белков / А.В. Сорокин, Е.Р. Ким, Л.П. Овчинников // Успехи молекулярной биологии. – 2009. – Т. 49. – С. 3-76.
2. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах // Цитология. 2010. – Т. 52, №4. – С. 277-300.