

Посттрансляционные модификации белков

Программа спецкурса

Лектор - заведующий кафедрой биохимии, чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н. Гусев Николай Борисович

Введение. Что понимается под посттрансляционными модификациями белков? Современные методы идентификации посттрансляционных модификаций. Специальные системы, обеспечивающие записывание («введение»), регистрацию («чтение») и удаление («стирание») модификаций. Посттрансляционные модификации и эпигенетика.

Фосфорилирование и дефосфорилирование белков. Протеинкиназы. Киномы различных организмов. Исследования в области фосфорилирования белков, удостоенные Нобелевских премий. Схема строения протеинкиназ. Первая классификация протеинкиназ. Определение пространственной структуры протеинкиназ. Современная классификация протеинкиназ, основанная на строении активного центра. Протеинкиназы семейства АСG, структура, свойства и механизмы регуляции. Циклонуклеотид-зависимые протеинкиназы, протеинкиназы семейства С, протеинкиназы, вовлеченные в фосфорилирование рецепторов, функционирующих с участием G-белков. Протеинкиназы семейства СаМК. Общий принцип строения и регуляции активности. Са-кальмодулин зависимые протеинкиназы, киназа легких цепей миозина, киназа фосфоорилазы. Структура и свойства АМР-зависимой протеинкиназы, одного из основных регуляторов метаболизма. Протеинкиназы семейства СМG. Строение циклин-зависимых протеинкиназ. Киназа гликогенсинтазы 3, МАР-киназы. Каскадный механизм регуляции активности протеинкиназ. Участие МАР–киназ в передаче гормонального сигнала. Докинг в регуляции активности протеинкиназ. Казеин-киназы второго типа, строение, механизм регуляции, участие в различных физиологических процессах. Современные методы регистрации внутриклеточной активности протеинкиназ. Тирозиновые протеинкиназы. Растворимые тирозиновые киназы, сходство в строении src-киназы и сАМР-зависимой протеинкиназы. Рецепторные тирозиновые протеинкиназы, строение, возможные пути регуляции и участие в передаче гормонального сигнала.

Протеинфосфатазы, современные представления о классификации этой группы ферментов. Основные механизмы регуляции протеинфосфатаз. Классификация Ser/Thr протеинфосфатаз. Протеинфосфатазы PPP1, механизмы регуляции, участие в регуляции цитоскелета. Протеинфосфатазы семейства PPP2 (PPP2, 4, 6), олигомерная структура, субстратная специфичность, механизмы регуляции активности. Са-кальмодулин зависимые протеинфосфатазы (PPP3). Протеинфосфатазы PPP5, их связь с белками теплового шока. Необычные протеинфосфатазы PPP7 и их гомологи у растений. Фосфатазы, дефосфорилирующие остатки тирозина. Фосфатазы смешанного типа. PTEN, как пример фосфатазы смешанного типа, участвующая в регуляции многочисленных внутриклеточных процессов.

Метилирование белков. История открытия метилирования, остатки, подвергающиеся метилированию. Ферменты, обеспечивающие метилирование и деметилирование, метаболические процессы, участвующие в регуляции процессов метилирования/деметилирования. Аргининтрансметилазы, строение и механизмы регуляции.

Лизинметилтрансферазы строение и механизм функционирования, консенсусные последовательности, узнаваемые этими ферментами. Субстраты метилтрансфераз. Деметилазы аргинина. Соотношение и взаимное влияние различных типов посттрансляционных модификаций. Эпигенетический подход к лечению онкологических заболеваний.

Различные способы модификации N-концевых остатков белков. N-ацетилтрансферазы. Пропионилирование, миристоилирование, пальмитоилирование N-концевых остатков аминокислот. Метилирование N-концевых остатков. Субстратная специфичность и взаимодействие ферментов, участвующих в модификации N-концевых аминокислот.

Убиквитинилирование и сумоилирование белков. Время жизни белков и так называемое правило N-конца. Понятие дедрона. Два способа создания дедронов (аргинилирование и ацетилирование). Механизмы убиквитинилирования белков, три фермента участвующих в процессе убиквитинилирования. Белки, узнающие дедроны и осуществляющие убиквитинилирование. Состав, строение и свойства протеасом. Жизненный цикл и схема функционирования протеасом. Линейное убиквитинилирование, ферменты, участвующие в этом процессе. Заболевания, связанные с нарушением системы убиквитинилирования. Сумоилирование, сходство процессов убиквитинилирования и сумоилирования. Функциональная роль сумоилирования. Сумоилирование и стресс.

Ацетилирование остатков лизина, процессы, регулируемые этой посттрансляционной модификацией. Участие кофермента А в процессах ацетилирования. Глутатионилирование и СоА-модификация белков. Гомоцистеинилирование белков. Гликозилирование белков, N- и O-гликозилирование. АДР-рибозилирование, ферменты, участвующие в этом процессе. Остатки, подвергающиеся АДР-рибозилированию, изменения в структуре белка, происходящие при АДР-рибозилировании.

Список рекомендуемой литературы:

1. Y.T. Kwon and A. Ciechanover The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. TIBS 2017 doi 10.1016/j.tibs.2017.09.002
2. Zhi-Jian Han, Yan-Hu Feng, Bao-Hong Gu, Yu-Min Li and Hao Chen
3. The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review) Inter. J. Oncol. 52: 1081-1094, 2018
4. M.S. Cohen & P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nature Chem Biol, 14, 236-243
5. S.S. Pinho and C. A. Reis, Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. Nature Reviews Cancer doi:10.1038/nrc3982
6. M.J. Wagner, M. M. Stacey, B. A. Liu, T Pawson, Molecular Mechanisms of SH2- and PTB Domain-Containing Proteins in Receptor Tyrosine Kinase Signaling, Cold Spring Harbor Perspect Biol 2013; 5: a008987
7. J. Murn, Y. Shi, The winding path of protein methylation research: milestones and new frontiers. Nature Rev, Mol. Cell Biol. 2017
8. S. Varland, C. Osberg, T. Arnesen, N-terminal modifications of cellular proteins:

9. The enzymes involved, their substrate specificities and biological effects, *Proteomics* 2015, 15, 2385–2401
10. F. Sambataro and M. Pennuto, Post-translational Modifications and Protein Quality Control in Motor Neuron and Polyglutamine Diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 10: 82. doi: 10.3389/fnmol.2017.00082