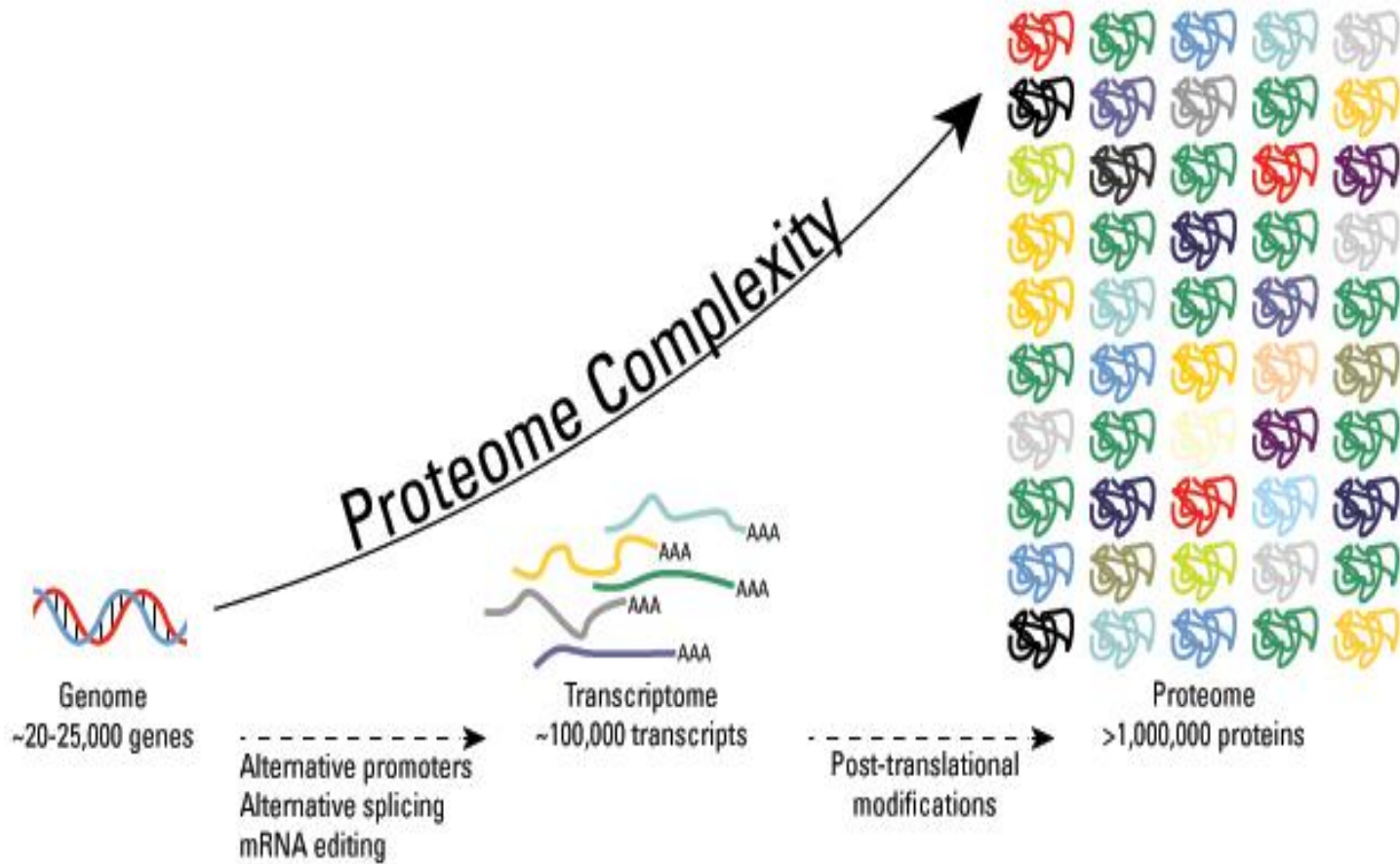


Посттрансляционные модификации белков (ПТМ)

PTM



Статьи/P450/P450+ПТМ

P450 and PTM.pdf - Adobe Reader

Файл Редактирование Просмотр Окно Справка


Открыть 1 / 30 182%

Инструменты Заполнить и подписать Комментарии


Для добавления текста и вставки подписей в файл PDF используйте область "Подписи".

Archives of Biochemistry and Biophysics 641 (2018) 1–30

Contents lists available at ScienceDirect

 Archives of Biochemistry and Biophysics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yabbi



Check for updates

Structure and function of heme proteins regulated by diverse post-translational modifications

Ying-Wu Lin^{a,b,*}

^a School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang 421001, China
^b Laboratory of Protein Structure and Function, University of South China, Hengyang 421001, China

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Keywords: Heme proteins Post-translational modifications Cross-link Protein design Inhibitors</p>	<p>Heme proteins are crucial for biological systems by performing diverse functions. Nature has evolved diverse approaches to fine-tune the structure and function of heme proteins, of which post-translational modification (PTM) is a primary method. As reviewed herein, a multitude of PTMs have been discovered for heme proteins in the last several decades, including heme-protein cross-links with heme side chains (Cys-heme, Tyr-heme and Asp/Glu-heme, <i>etc</i>) or porphyrin ring (Lys-heme and Tyr-heme, <i>etc</i>), heme modifications (sulfheme and nitriheme, <i>etc</i>), amino acids cross-links between two or among multiple residues (Cys-Cys, Tyr-His, Tyr-Cys, Met-</p>

EN 13:57 15.02.2019

Сколько протеоформ составляют протеом человека?

Гено

МОН
П

$\sim 2 \times 10^4$

гено
В

Транскрипто

М ОНП +
АС

$\sim 7 \times 10^4 - 6 \times 10^5$

транскрипто
В

Протео

М ОАП + АС +
ПТМ

$\sim 6 \times 10^6 +$

протеофор
М

Human
Swiss-Pro
t
Oct, 2017

$\sim 33\ 000$ сплайс-вариантов

$\sim 78\ 000$ одноаминокислотных

замен

$\sim 53\ 000$ ПТМ

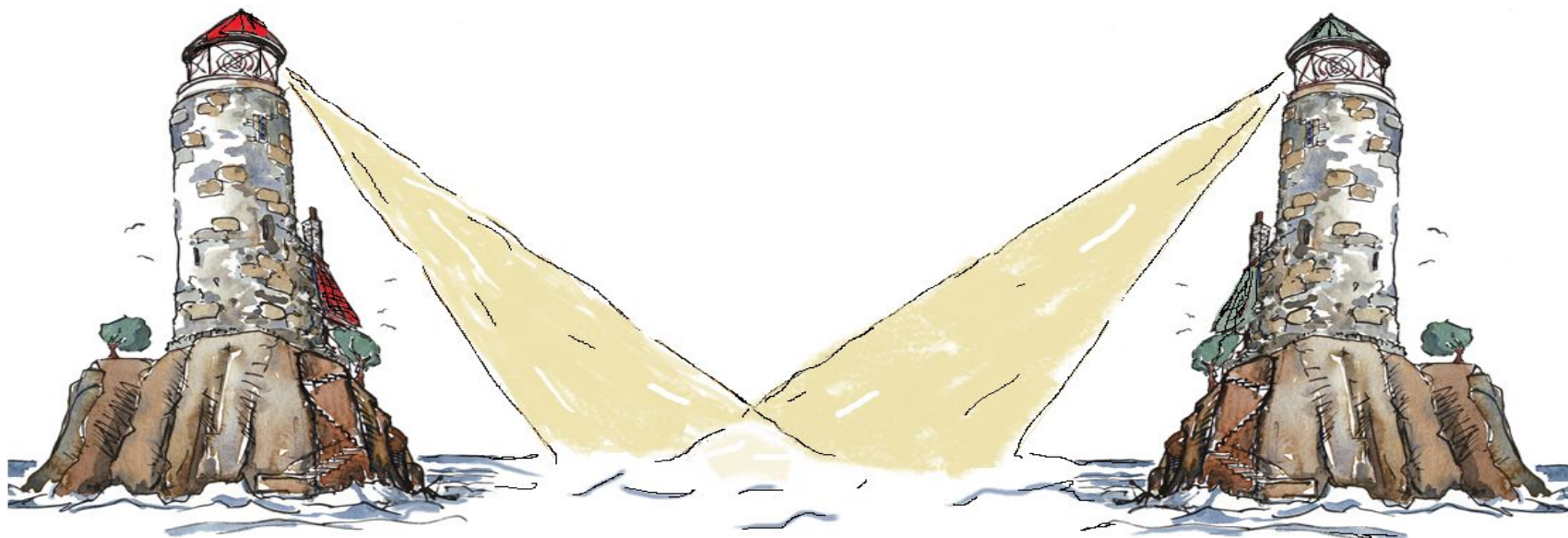
● - Gaudet et al., 2017, Nucleic Acids Res

● - Aken et al., 2017, Nucleic Acids Res

● - Ponomarenko et al., 2016, Int J Anal Chem

● - Aebersold et al., 2018, Nature Chem Biol

Транскриптопротеомика

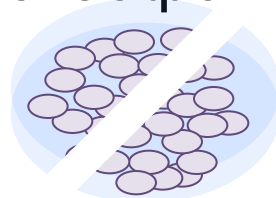


транскриптомика

индивидуальные
протеоформы

протеомика

RNA-Seq



2DE + LC-MS/MS

HerG2

Категории ПТМ

- 1. Ограниченный или контролируемый протеолиз, осуществляемый «внешней» протеазой или путем автокатализа.
- 2. Ковалентное присоединение химических групп к концевой амино- или карбоксигруппе полипептидной цепи.
- 3. Присоединение химических групп к боковым группам аминокислотных остатков. Модификации этой категории установлены для 15 канонических аминокислотных остатков

Типы посттрансляционных модификаций

- **Тип остатка** Тип модификации
- **Arg** - methylation метилирование
- **Asn** - N-linked glycosylation, гликозилирование
- **Asp** - phosphorylation, фосфорилирование
- **Cys** - phosphorylation, hydroxylation, formation of disulfide bridges, фосфорилирование, гидрокселирование, образование дисульфидных мостиков
- **Gln** - protein cross-linking by glutaminase, образование межмолекулярных связей (Gln-Lys) с участием трансглутамазы
- **Glu** - methylation, carboxylation, метилирование, карбоксилирование
- **Gly** - hydroxylation followed by C-terminal amide formation, гидрокселирование и образованием С-концевой аминогруппы
- **His** - phosphorylation, фосфорилирование
- **Lys** - methylation, acetylation, ubiquitination, метилирование, ацетилирование, убиквитинирование
- **Met** - oxidation to sulfoxide, окисление до сульфоксида
- **Pro** - hydroxylation, гидрокселирование
- **Ser** - phosphorylation, O-linked glycosylation, фосфорилирование, О-гликозилирование
- **Thr** - phosphorylation, O-linked glycosylation, фосфорилирование, О-гликозилирование
- **Trp** - C-linked glycosylation (mannosylation), С-гликозилирование (маннозилирование)
- **Tyr** - phosphorylation, фосфорилирование

Посттрансляционные модификации делят на:

- модификации **главной цепи**;
 - отщепление N-концевого остатка метионина;
 - ограниченный протеолиз — удаление фрагмента белка, которое может происходить с концов (отщепление сигнальных последовательностей) или, в отдельных случаях, в середине молекулы (созревание инсулина);
 - присоединение различных химических групп к свободным амино- и карбоксильной группам (N-ацилирование, миристоилирование и др.);
- модификации **боковых цепей аминокислот**;
 - присоединение или отщепление небольших химических групп (гликозилирование, [фосфорилирование](#) и др.);
 - присоединение липидов и углеводов;
 - изменение стандартных аминокислотных остатков на нестандартные (образование [цитруллина](#));
 - образование дисульфидных мостиков между остатками [цистеина](#);
- **присоединение небольших белков** (сумоилирование и убиквитинирование).
- Модификация гема для гемопротеинов

ПТМ

- Многие белки и секретируемые пептиды претерпевают различные структурные изменения в результате котрансляционных и **посттрансляционных модификаций**, т.е. во время или после завершения их синтеза рибосомами. Описано около **200** различных посттрансляционных модификаций белков. Роль большинства этих модификаций не выяснена; некоторые из них случайны и, по-видимому, не имеют функционального значения, но есть и такие, которые важны для жизни клетки, так как они тщательно контролируются специфическими ферментами.
- Модификации происходят в **эндоплазматическом ретикулуме ЭР** и **аппарате Гольджи**. В этих **органеллах**, например, ферменты гликозилирования добавляют к белкам сложные цепи остатков сахаров, образуя гликопротеины. Единственный известный случай **гликозилирования** в **цитозоле** клеток млекопитающих - это добавление к белкам N-ацетилглюкозамина. Однако множество других ковалентных модификаций протекает в первую очередь именно в **цитозоле**. Некоторые из них стабильны и необходимы для активности белка, например, ковалентное присоединение коферментов (биотина, липоевой кислоты или пиридоксальфосфата).

ПТМ

После завершения **трансляции** большая часть белков подвергается дальнейшим химическим модификациям, которые называются **посттрансляционными модификациями**. Известно более двухсот вариантов посттрансляционных модификаций белков.

Посттрансляционные модификации могут регулировать

- продолжительность существования белков в клетке,
- их ферментативную активность
- и взаимодействия с другими белками.

В ряде случаев посттрансляционные модификации являются обязательным этапом **созревания белка**, в противном случае он оказывается функционально неактивным. К примеру, при созревании инсулина и некоторых других гормонов необходим ограниченный протеолиз полипептидной цепи, а при созревании белков плазматической мембраны — гликозилирование.

Посттрансляционные модификации могут быть как широко распространёнными, так и редкими, вплоть до уникальных.

Примером **универсальной** модификации служит **убиквитинирование** (присоединение к белку цепи из нескольких молекул короткого белка убиквитина), которое служит сигналом к расщеплению этого белка протеасомой. Другой распространённой модификацией является **гликозилирование** — считается, что около половины белков человека гликозилировано.

Редкие ПТМ

К редким модификациям относят тирозинирование/детирозинирование и полиглицилирование тубулина.

Один и тот же белок может подвергаться многочисленным модификациям. Так, гистоны (белки, входящие в состав хроматина у эукариот) в разных условиях могут подвергаться более чем 150 различным модификациям

Общая последовательность по частоте встречаемости (от большего к меньшему):

фосфорилирование

ацетилирование,

N-гликозилирование

амидирование

метилирование

гидроксилирование

O-гликозилирование

убиквитинирование

Среди известных в настоящее время модификаций описана одна, чрезвычайно важная для доставки белков к месту назначения. Присоединение жирной кислоты к белку направляет его к определенным мембранам, обращенным в цитозоль .

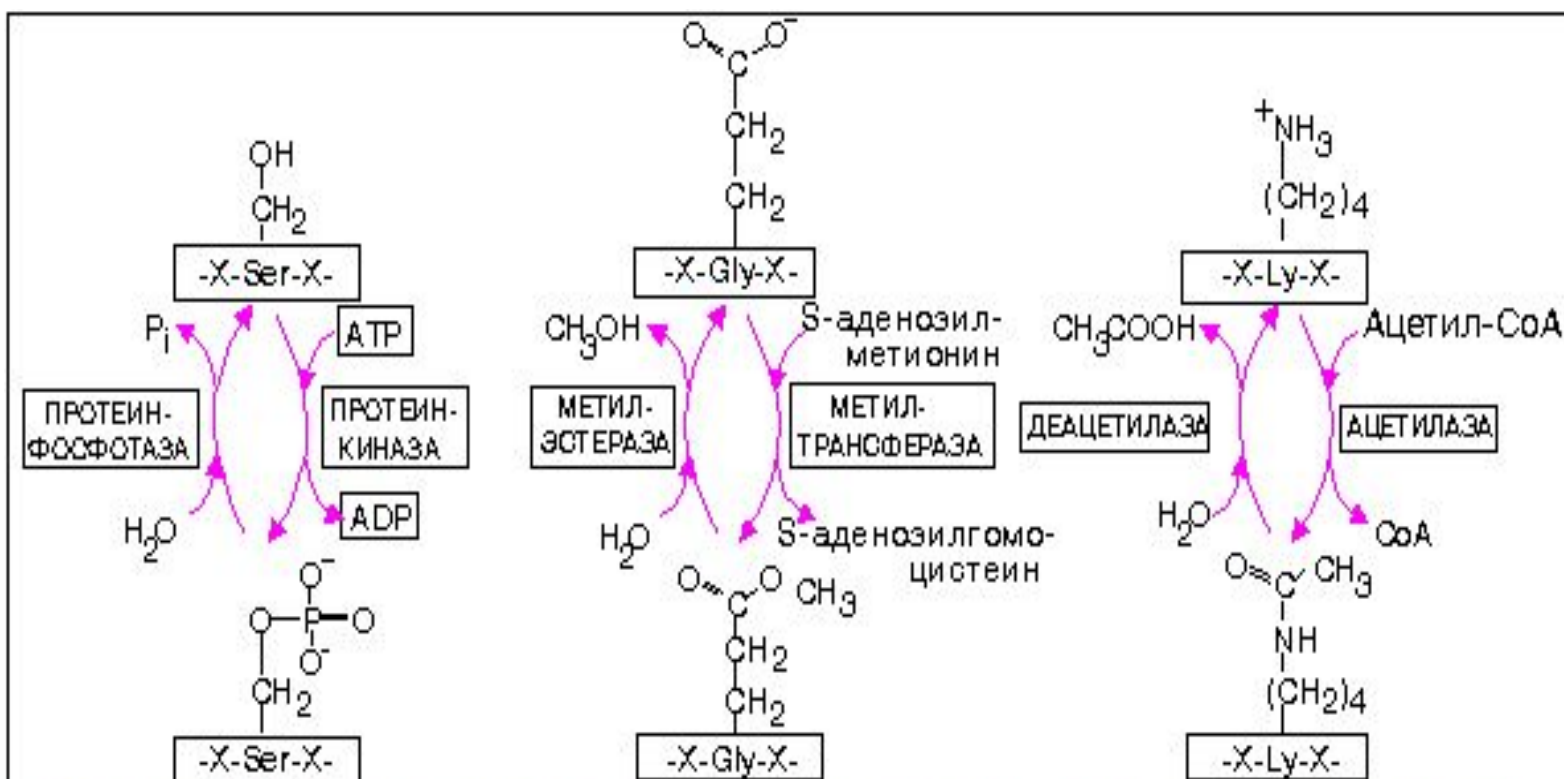
Важной функцией фосфоинозитидов является так называемая якорная функция - к ним прикрепляются многочисленные белки наружной поверхности клетки. Для фосфоинозитидов, служащих якорем мембранных белков, характерно высокое содержание миристиновой кислоты. В якорных фосфоинозитидах инозитольная часть липида гликолизирована. Связь белков с фосфоинозитидгликанами осуществляется через концевой этаноламин.

Определенные ковалентные модификации, происходящие в цитозоле, обратимы и служат для **регуляции активности многих белков**. Многие клеточные процессы регулируются путем обратимого **фосфорилирования**-

Примеры функционально-значимых ПТМ

Цитохром P450 17A1, CYP17A1 (17 α -гидроксилаза-17,20-лиаза) является ключевым ферментом биосинтеза андрогенов. Цитохром P450 17A1 (CYP17A1) - один из немногих цитохромов P450, участвующих в биосинтезе стероидов, который подвергается **фосфорилированию**. При этом предполагается, что посттрансляционная модификация оказывает влияние на **катализ**. CYP17A1 катализирует 17 α -гидроксилирование стероидного субстрата (прегненолона или прогестерона) и последующее образование

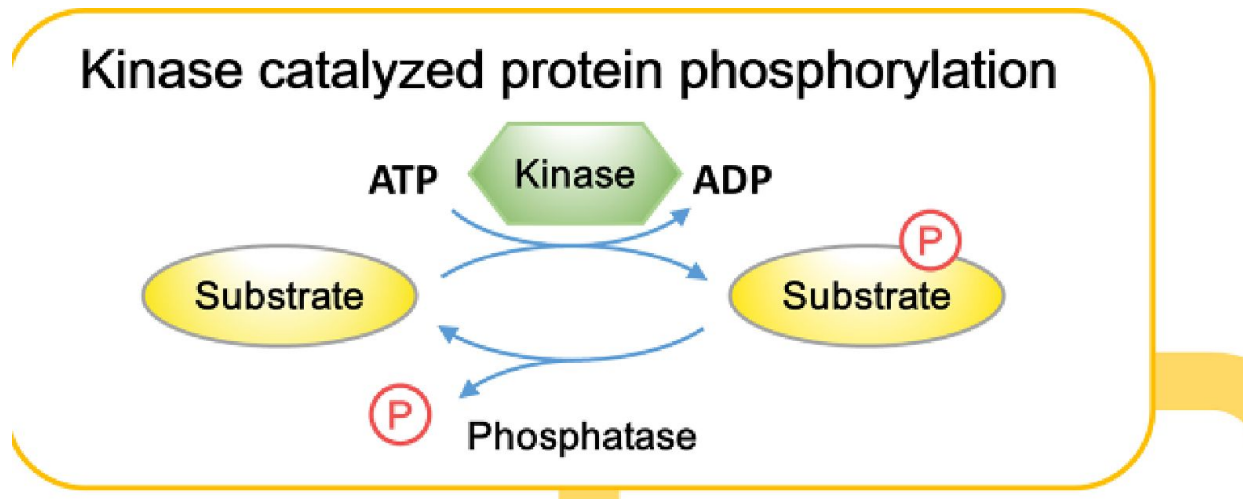




Обратимое фосфорилирование Обратимое метилирование Обратимое ацетилирование

Три типа обратимых ковалентных модификаций, которым подвергаются белки и которые влияют на их активность.

Механизм фосфорилирования, катализируемый киназой



Многие из посттрансляционных модификаций являются критическими для **биологической активности** пептидов или белков.

В частности, карбоксиамидирование С-концевого глицина Gly активирует окситоцин и вазопрессин, перенос сульфогруппы на остаток Tyr в холецистокиnine-8 оказывается критическим для проявления его активности в поджелудочной железе. N-Ацетилирование бета-эндорфина блокирует его опиоидную активность, тогда как ацетилирование меланоцитстимулирующего гормона усиливает его влияние на синтез меланинов.

Поскольку большинство этих модификаций - **тканеспецифические**, пептиды, обладающие различной биологической активностью, должны быть доставлены к различным тканям в виде предшественников, где они претерпевают

Медицинские аспекты ПТМ белков. Роль ПТМ в диагностике болезней.

- Окислительный стресс и посттрансляционная окислительная модификация включены в патогенез многих болезней, включая сердечно-сосудистые заболевания**

Медицинские аспекты ПТМ белков

Образование нитротирозина часто связывается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями легких, диабетом и нейродегенеративными заболеваниями (Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона).

Убиквитилированные цитохромы P450 2C6, 2E1, 2J3 были идентифицированы при ишемии сердечной мышцы

Медицинские аспекты ПТМ белков. Роль ПТМ в

диагностике болезней

- Обратимое **фосфорилирование/дефосфорилирование** белков - решающий тип ПТМ для регулирования различных фундаментальных клеточных процессов, таких как рост клеток, метаболизм и трансдукция сигнала. Обратимое фосфорилирование белков ответственно за регулирование экспрессии гена,
 - пролиферацию клеток,
 - дифференцирование,
 - трансдукцию сигнала,
 - метаболизм,
 - апоптоз,
 - гомеостаз, клеточную передачу сигналов и

Обратимое

фосфорилирование/дефосфорилирование

белков приводит к изменениям в структуре, активности, и изменению белок/белковых взаимодействий или взаимодействий белок/лиганд в пределах очень короткого периода.

Медицинские аспекты ПТМ белков. Роль ПТМ в диагностике болезней

- Гликированный гемоглобин связан с
- развитием диабета.

- При развитии сердечно-сосудистой ишемии
- увеличивается концентрация
- убиквитинилированного
- цитохрома P450 2C6, 2E1 и 2J3.

- Закладки
- Posttranslational modification of heme in peroxidases – Impact on structure and catalysis
 - Introduction
 - Phylogeny and physiological roles of members of the peroxidase-cyclooxygenase
 - Conserved sequence motifs and crystal structures of peroxidases with
 - Mechanism of posttranslational heme modification
 - Impact of posttranslational modifications on spectral and redox properties
 - Impact of posttranslational modifications on catalysis
 - Conclusion
 - Conflicts of interest
 - Acknowledgements
 - Supplementary data
 - References

Archives of Biochemistry and Biophysics 643 (2018) 14–23



Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Biochemistry and Biophysics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yabbi



Posttranslational modification of heme in peroxidases – Impact on structure and catalysis



Andrea Nicolussi^a, Markus Auer^a, Benjamin Sevcnikar^a, Martina Paumann-Page^a, Vera Pfanzagl^a, Marcel Zámocký^{a,b}, Stefan Hofbauer^a, Paul G. Furtmüller^a, Christian Obinger^{a,*}

^a Department of Chemistry, Division of Biochemistry, Protein Biochemistry, VIBT - Vienna Institute of BioTechnology, University of Natural Resources and Life Sciences, Muthgasse 18, A-1190 Vienna, Austria

^b Institute of Molecular Biology, Slovak Academy of Sciences, Dúbravská Cesta 21, SK-84551 Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Keywords:
Heme peroxidase
Posttranslational modification

Four heme peroxidase superfamilies arose independently in evolution. Only in the peroxidase-cyclooxygenase superfamily the prosthetic group is posttranslationally modified (PTM). As a consequence these peroxidases can form a transition state between heme substituents and the protein. This essential interaction

Cocaine and Posttranslational Modifications of Neuronal Proteins

J.-A. Girault^{1,2,3}

¹Inserm, Paris, France, ²Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, ³Institut du Fer à Moulin, Paris, France

SUMMARY POINTS

- Cocaine activates phosphorylation pathways by stimulating dopamine receptors.
- Cocaine inhibits protein phosphatase-1 through phosphorylation of its inhibitor, DARPP-32, by cAMP-dependent protein kinase.
- Chronic cocaine increases DARPP-32 phosphorylation by Cdk5 which turns it into an inhibitor of cAMP-dependent protein kinase. This makes DARPP-32 a switch that enhances or decreases cocaine-induced phosphorylation, depending on its own phosphorylation.
- Extracellular signal-regulated kinase (ERK) is activated by cocaine in neurons of the striatum, prefrontal cortex, and extended amygdala, a step necessary for several long-term behavioral effects of cocaine.
- In striatal projection neurons ERK activation signals the coincident activation of glutamate inputs (NMDA receptors) reporting sensorimotor state and dopamine inputs (D1 receptors) reporting reward prediction error or saliency.
- Other protein kinases including Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, Akt, GSK3, and mTOR may mediate some behavioral effects of cocaine.
- AMPA and NMDA glutamate receptors are phosphorylated in response to cocaine and this phosphorylation increases their function and surface expression.
- Many of the signaling pathways activated by cocaine converge to the nucleus where they regulate phosphorylation of various transcription factors, and thereby expression of many genes.
- Cocaine regulates posttranslational modifications of histones including phosphorylation, acetylation, and methylation, which influence gene expression.

- The effects of cocaine on posttranslational modifications vary depending on the cell type. They can be, e.g., in opposing directions in striatal projection neurons which express the D1 or D2 dopamine receptor.
- Many effects of cocaine on posttranslational modifications differ depending on the mode of cocaine administration (acute, chronic, self-administration) and some can be triggered by withdrawal or cocaine-associated cues.

KEY FACTS

- Cocaine activates intracellular signaling pathways mostly by stimulating dopamine receptors.
- The stimulation of dopamine receptors in combination with the activation of several other receptors, including glutamate receptors, accounts for the acute effects of cocaine.
- Intracellular signaling pathways also lead to changes in gene expression and in chromatin modifications that are implicated in long-lasting effects of cocaine.

LIST OF ABBREVIATIONS

AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II
Cdk5	cyclin-dependent kinase 5
CK2	casein kinase 2
CPP	conditioned place preference
CREB	cAMP-response element binding protein
D1R	D1 dopamine receptor
D2R	D2 dopamine receptor
DARPP-32	32-kDa dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein
ERK	extracellular signal-regulated protein

▼ Создать PDF

Модуль Adobe CreatePDF

Преобразуйте файлы в формат PDF и с легкостью объединяйте их с файлами других типов в режиме онлайн, пользуясь платной подпиской.

Выберите файл, который требуется преобразовать в PDF:

► Отправить файлы

► Хранение файлов

Биомедицинская химия, 2017 том 63, вып. 2, с. 101-114.

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

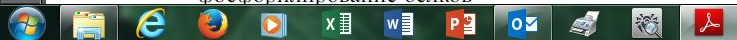
М.Г. Завьялова^{1}, В.Г. Згода¹, Е.Н. Николаев^{1,2}*

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ),
119121, Москва, Погодинская ул. 10; эл. почта: mariag.zavyalova@gmail.com

²Сколковский институт науки и технологий (Сколтех), Москва

В последние десятилетия исследования молекулярных основ развития социально значимых заболеваний сделали большой шаг вперед благодаря развитию высокопроизводительных методов геномики и протеомики. Многочисленные исследования в рамках глобальной программы “Протеом человека” были направлены на идентификацию всех возможных белков в различных клеточных культурах и тканях, в том числе и раковых. Одной из целей было выявление так называемых биомаркеров – белков, специфических для определенных патологий. Однако во многих случаях показано, что развитие заболевания связано не с появлением новых белков, а зависит от уровня экспрессии генов или специфических протеоформ белков – сплайс-вариантов, одиночных аминокислотных замен (SAP) и пост-трансляционных модификаций (ПТМ) белков. ПТМ могут играть ключевую роль в развитии патологии, потому что они активируют различные регуляторные или структурные белки в большинстве клеточных физиологических процессов. Среди таких модификаций наиболее значимой является фосфорилирование. В данном обзоре рассмотрены методы анализа фосфорилирования, применяемые в исследованиях молекулярных основ онкологических заболеваний, а также приведены примеры, когда модифицированные белки вносят непосредственный вклад в их развитие. Скрининг таких значимых ПТМ применяется для диагностики и выбора методов лечения.

Ключевые слова: протеомика, рак, нейродегенеративные заболевания, посттрансляционные модификации (ПТМ), фосфорилирование белков



Методы регистрации ПТМ

- Масс-спектрометрия
- Электрохимический анализ
- Иммуноанализ
- Аффинная хроматография
- Электрофорез (2D)

Литература по ПТМ

1. **Успехи химии**, 83 (2) 143-154 (2014), Соболев и др., Предсказание посттрансляционных модификаций в белках: основные направления и методы
2. **Biosensors and Bioelectronics** 61 (2014) 131–139, Victoria V. Shumyantseva et al., Electrochemical methods for detection of post-translational modifications of proteins
- 3. [Arch. Biochem. Biophys.](#) 2018, **641**, 1-30. Ying-Wu Lin, Structure and function of heme proteins regulated by diverse posttranslational modifications..