

СИСТЕМА SUMO И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Муминов Д.Д.

ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет",

400008, Уфа, Ленина, 5, email: blacklist14@yandex.ru

Малый убиквитинподобный модификатор (SUMO) – является важнейшим участником посттрансляционной модификации белков (процессе сумоилирования). Название SUMO происходит от структурного сходства с убиквитином и от аналогичного механизма, с помощью которого он связывается с белками-мишенями. Действительно, как убиквитинирование, так и сумоилирование являются обратимыми процессами, катализируемыми каскадом ферментов, а именно белками E1, E2 и E3. SUMO участвует в регуляции широкого спектра клеточных процессов, включая экспрессию генов, клеточный цикл, локализацию белков и состояние хроматина. SUMO обладает плейотропией, чем успешно пользуются различные вирусы. Соответственно, раковые клетки также способны воздействовать на эту систему, трансформируя клетки хозяина под собственные нужды, что является одной из многих причин развития онкологических заболеваний. Следует также отметить то, что интерес к этой системе в последние годы значительно вырос, так как ответы на многие вопросы, связанные с сумоилированием так и не были найдены. Таким образом, в данной статье будут рассмотрены различные способы захвата SUMO-системы, а также ее изменение при захвате онкогенными вирусами.

Ключевые слова: малый убиквитинподобный модификатор, канцерогенез, вирус, мембранные белки.

SUMO SYSTEM AND CARCINOGENESIS

Muminov D.D.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: blacklist14@yandex.ru

Small ubiquitin-like modifier (SUMO) - is an important participant in the post-translational modification of proteins (the process of sumilation). The name SUMO comes from structural similarities with ubiquitin and from a similar mechanism by which it binds to target proteins. Indeed, both ubiquitination and sumilation are reversible processes catalyzed by a cascade of enzymes, namely, proteins E1, E2 and E3. SUMO is involved in the regulation of a wide range

of cellular processes, including gene expression, cell cycle, protein localization, and chromatin status. SUMO has pleiotropy, which is what various viruses use successfully. Accordingly, cancer cells are also able to act on this system, transforming the host cells to their own needs, which is one of the many reasons for the development of cancer. It should also be noted that interest in this system has grown significantly in recent years, since answers to many questions related to summation have not been found. Thus, in this article, various methods of capturing the SUMO system, as well as its change during capture by oncogenic viruses, will be considered.

Key words: Small ubiquitin-like modifier, carcinogenesis, virus, membrane-proteins

Малый убиквитинподобный модификатор (SUMO) экспрессируется во всех эукариотических организмах, но отсутствует у бактерий. У низших эукариот экспрессируется только одна изоформа SUMO. У высших эукариот определено несколько изоформ — SUMO1, SUMO2, SUMO3, которые встречаются во всех тканях, и SUMO4, который является псевдогеном. Несмотря на то, что механизм конъюгации SUMO идентичен для всех трех изоформ, разные формы белка характеризуются разными функциональными особенностями.

SUMO1 - это белок, состоящий из 101 аминокислоты, которые обычно связывают с физиологическими процессами. SUMO2 состоит из 95 аминокислот и на 95% гомологичен SUMO3 (103 аминокислоты), выполняет те же молекулярные функции и отличается только по трем N-концевым остаткам, поэтому часто упоминается как SUMO2/3. Они всего лишь на 45% гомологичны SUMO1, но их трехмерная структура очень похожа. SUMO2/3 конъюгируется в стрессовых условиях, и он способен образовывать цепочки. SUMO4 наблюдается только в лимфатических узлах, почках, селезенке. Он еще не был достаточно изучен и его роль еще предстоит выяснить. SUMO5 был открыт совсем недавно и, по-видимому, он является консервативным белком, состоящим из 84 аминокислот, мРНК которого выражена в больших количествах в яичках и периферических лимфоцитах крови и в меньших количествах в плаценте, легких и печени.

Первоначально SUMO обрабатывается протеазой (принадлежащей к семейству SENP), который генерирует зрелую форму, состоящую из С-концевого диглицина. Это требуется для следующего этапа, в котором SUMO E1 фермент активирует SUMO. Есть только один SUMO фермент E1, экспрессируемый в клетках млекопитающих, гетеродимер, состоящий из SUMO-активирующего фермента субъединица 1 (SAE1) и убиквитиноподобная активация субъединица 2 фермента. SUMO аденилируется комплексом E1 в АТФ · Mg²⁺- зависимая реакция и переносится к каталитической Цис субъединице UBA2 с помощью тиоэфирной связи E1 ~ SUMO. Затем, уникальный убиквитин-подобный

конъюгирующий фермент SUMO E2, (UBC9), получает SUMO на консервативный каталитический цистеин, образующий тиоэфир E2 ~ SUMO комплекс. Фермент E2 может присоединять СУМО к субстратам, с образованием изопептидной связи между карбокси-концевой карбоксильной группой SUMO и ε-аминогруппой субстрата-акцептора остатка лизина. UBC9 может быть модифицирован различными ПТМ, которые увеличивают или уменьшают его активность и придают субстрату специфичность действия. UBC9 может взаимодействовать напрямую с некоторыми субстратами SUMO, но чаще всего ему нужна помощь ферментов SUMO E3, лигазы, способные придавать мишеням специфичность.

SENPs Семейство. SENP состоит из семи членов: SENP1, SENP2, SENP3, SENP5, SENP6, SENP7 и SENP8. SENP8 не специфичен для SUMO, но он действует на Nedd8, другой убиквитин-подобный белок. SENP представляют собой цистеиновые протеазы с папаин-подобным свернутым каталитическим доменом и специфическими N-концевыми доменами, которые имеют ключевое значение для их собственной регуляции и для выбора субстрата. Протеазы SENP регулируют как уровень обработанного SUMO, так и скорость модификации субстрата путем уравнивания конъюгации SUMO.

Функциональная значимость SUMO и процесса сумоилирования.

Первой найденной мишенью для сумоилирования оказывается белок RanGAP1, изучение которого впервые показало связь между ядерным транспортом и SUMO. Конъюгация SUMO с RanGAP1 осуществляется через RanBP2 — ядерный белок: такая модификация важна для ядерного транспорта и локализации RanGAP1. Потеря сумоилирования может привести к нарушению ядерного транспорта RanGAP1 для осуществления его нормальной функции. Кроме этого, сумоилирование RanGAP1 важно для митотической функции Ran.

Интересен тот факт, что сумоилирование может быть вовлечено в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний. Показано, что сумоилирование необходимо для ядерного транспорта фактора DJ-1, который подавляет транскрипционную активность апоптотического белка p53, и мутации в котором зачастую связаны с развитием ранней аутосомно-рецессивной формы болезни Паркинсона.

Влияние онковирусов на систему SUMO. Инфекция онкогенными вирусами также участвует в патогенезе рака, составляя около 15% от общего числа злокачественных новообразований в 2012 году. Семь вирусов связаны с раком человека, включая вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ), вирус Эпштейна - Барр (ВЭБ), герпесвирус саркомы Капоши, вирус лейкемии Т-клеток человека типа 1, и недавно появившийся полиомавирус Меркеля (MCPyV). Рассмотрим некоторые из них.

Вирус гепатита В

ВГВ является частично двухцепочечным кольцевым ДНК-вирусом, принадлежащим к семейству *Herpesviridae*. Постоянная инфекция ВГВ связана с несколькими заболеваниями печени, такими как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), наиболее распространенный вид рака печени. Патогенез ГЦК представляет собой комбинацию как косвенных эффектов, являющихся следствием хронического воспалительного состояния, вызванного постоянным присутствием ВГВ в клетках печени, так и непосредственно через экспрессию вирусных белков. В частности, антиген ВГВ Х (HBx), вирусный продукт, который действует в качестве транскрипционного кофактора во время репликации вируса, также способен стимулировать клеточную трансформацию, изменяя важные клеточные пути, участвующие в росте клеток, репарации ДНК, апоптозе и прогрессировании клеточного цикла.

Вирус гепатита С

Наряду с ВГВ, ВГС является еще одним важным этиологическим агентом ГЦК. ВГС представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к семейству *Flaviviridae*. Подобно ВГВ, ВГС может способствовать развитию ГЦК как следствие хронического воспалительного состояния, связанного с его персистенцией в гепатоцитах, или через прямые эффекты, в основном, опосредованные вирусным ядром, неструктурными белками NS3 и NS5A, которые играют важную роль в репликации вируса и изменение ландшафта экспрессии гена-хозяина. В частности, NS5A воздействует на клеточные пути, участвующие в пролиферации клеток печени, иммунном ответе на апоптоз и репарации ДНК и требует сумоилирования для повышения своей стабильности в клетках-хозяевах и стимулирования репликации ВГС. Кроме того, сумоилирование также регулирует взаимодействие NS5A с NS5B, происходящим во время формирования репликационного комплекса, ключевого события для вирусной репликации.

Вирус Эпштейна-Барра

ВЭБ был первым вирусом, явно связанным со злокачественными опухолями человека, поскольку он был выделен в 1964 году в культивируемых лимфобластах из клеток лимфомы Беркита (Epstein et al., 1964). ВЭБ представляет собой двухцепочечный ДНК-герпесвирус, который может вызывать латентную и литическую инфекцию в лимфобластоидных клетках, характеризующуюся ограниченной экспрессией вирусных генов и устойчивостью в течение всей жизни, а также с продукцией вирионов, соответственно, в лимфоцитах и эпителиальных клетках. Некоторые белки участвуют и экспрессируются в литической реактивации, чтобы способствовать пролиферации клеток, продукции вируса и онкогенезу. Среди них активатор транскрипции Zta может быть модифицирован как SUMO1, так и SUMO2/3 в K12.

Подобно Zta, активность другого белка ВЭБ, участвующего в литической реактивации, а именно Rta, полностью регулируется SUMO. Однако, в отличие от Zta, конъюгация SUMO1 увеличивает транскрипционную способность Rta, что указывает на решающую роль сумоилирования для литической реактивации ВЭБ.

Кроме того, ВЭБ также кодирует множество микроРНК во время вирусной инфекции и онкогенеза. Биоинформационный анализ, основанный на прогнозировании микроРНК-мишени, идентифицировал 575 белков интерактомо SUMO. Белки SUMO, на которые нацелены микроРНК ВЭБ, в основном участвуют в связанных с раком функциях, таких как пролиферация, апоптоз, передача сигналов роста и межклеточная коммуникация, что позволяет предположить, что микроРНК играют фундаментальную роль во время канцерогенеза ВЭБ.

Клеточный полиомавирус Меркеля (MCPyV)

Является ДНК-содержащим онковирусом, вероятно, вызывающим большинство случаев заболевания карциномой клеток Меркеля — агрессивной формой рака кожи. Около 80 % карцином данного типа инфицированы MCPyV. Данный вирус является крайне распространённым и довольно часто встречается у пациентов с иммунодефицитом. Способность к трансформации MCPyV главным образом зависит от экспрессии белков Large T-антигена (Large-LT и Short-ST), но сам механизм так и не был до конца исследован.

Таким образом, сумоилирование является ключевым звеном в инфицировании и трансформации клеток, запускаемой онковирусами. Поэтому методы, направленные на противодействие вирусным взаимодействиям с компонентами SUMO, могут быть полезны в попытках уменьшить риск возникновения рака, в результате вирусной инфекции.

Список литературы:

1. Adamson, A.L., and Kenney, S. (2001). Epstein-barr virus immediate-early protein BZLF1 is SUMO-1 modified and disrupts promyelocytic leukemia bodies. *J. Virol.* 75, 2388–2399.
 2. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., et al. (2009). A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10, 321–322.
 3. Chand, V., John, R., Jaiswal, N., Johar, S.S., and Nag, A. (2014). High-risk HPV16E6 stimulates hADA3 degradation by enhancing its SUMOylation. *Carcinogenesis* 35, 1830–1839
 4. DeCaprio, J.A. (2017). Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 372. pii: 20160276.
 5. Lee, H.S., Lim, Y.S., Park, E.M., Baek, S.H., and Hwang, S.B. (2014). SUMOylation of nonstructural 5A protein regulates hepatitis C virus replication. *J. Viral Hepat.* 21, e108–17
-