

**Рибосомные белки человека как мишени для PARилирования ферментами
PARP1 и PARP2**

Научный руководитель – Грайфер Дмитрий Маратович

Красников Андрей Сергеевич

Аспирант

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
РАН, Новосибирск, Россия
E-mail: aka2014s@mail.ru

ADP-рибозилирование - посттрансляционная модификация, в ходе которой к белку присоединятся одно или несколько звеньев ADP-рибозы (моноADP-рибозилирование и поли(ADP-рибозил)ирование соответственно). Донором ADP-рибозного остатка выступает молекула NAD^+ , а ферменты, осуществляющие эту модификацию относятся к семейству PARP. У человека 17 представителей семейства, среди которых наиболее изученными являются ядерные PARP1 и PARP2, которые активируются в ответ на повреждения ДНК и модифицируют другие белки (гетеромодификация) или самих себя (автомодификация) [1]. Активность PARP1/2 может модулироваться белком HPF1, который изучен ранее только в контексте гистонов. HPF1, связываясь с PARP1/2, образует совместный каталитический центр, стимулируя инициацию синтеза цепей PAR и переключая субстратную специфичность реакции с остатков Glu/Asp на Ser/Tyr [2]. На основании многочисленных протеомных данных видно, что значительная часть рибосомных белков обнаруживается в наборах PARилированных белков человека в разных линиях клеток [3-5]. Однако до сих пор мало что известно о деталях протекания реакции PARилирования рибосомных + белков. Так, например, PARилируются ли рибосомные белки будучи в составе или вне рибосомы? Есть ли у PARP1/2 предпочтительные субстраты среди РБ? Влияет ли HPF1 на PAR-илирование РБ? Если да, то как? Существует ли взаимосвязь между PAR-илированием РБ и гистонов?

Нами показано, что *in vitro* суммарный белок из 60S и 40S субчастиц рибосомы человека подвергается PAR-илированию PARP1/2 и только в присутствии поврежденной ДНК. Напротив, рибосомные белки в составе рибосомных субчастиц не модифицируются в наших условиях. Выяснено, что одни рибосомные белки эффективно PARилируются HPF1-зависимым, а другие - HPF1-независимым образом. Показано, что HPF1 переключает аминокислотную специфичность PAR-илирования рибосомных белков ферментами PARP1/2 на остатки Ser/Tyr, как это было ранее установлено для гистонов. Кроме того, мы наблюдаем удивительно строгую селективность PAR-илирования в отношении рибосомных белков из 60S субчастиц. Показано, что коровые гистоновые белки подавляют модификацию рибосомных белков, в отличие от линкерного гистона H1. Наконец, выяснено, что PARилирование рибосомных белков приводит к формированию крупных конденсатов.

Источники и литература

- 1) Alemasova E. E., Lavrik O. I. Poly (ADP-ribosyl) ation by PARP1: reaction mechanism and regulatory proteins //Nucleic acids research. – 2019. – Т. 47. – №. 8. – С. 3811-3827.
- 2) Kurgina T. A. et al. Dual function of HPF1 in the modulation of PARP1 and PARP2 activities //Communications biology. – 2021. – Т. 4. – №. 1. – С. 1259.
- 3) Hendriks I. A. et al. The regulatory landscape of the human HPF1-and ARH3-dependent ADP-ribosylome //Nature communications. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 5893.

- 4) Hendriks I. A., Larsen S. C., Nielsen M. L. An advanced strategy for comprehensive profiling of ADP-ribosylation sites using mass spectrometry-based proteomics //Molecular & Cellular Proteomics. – 2019. – Т. 18. – №. 5. – С. 1010a.
- 5) Zhen Y., Zhang Y., Yu Y. A cell-line-specific atlas of PARP-mediated protein Asp/Glu-ADP-ribosylation in breast cancer //Cell reports. – 2017. – Т. 21. – №. 8. – С. 2326-2337.