

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

577.151

**ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ
СУЛЬФИДРИЛЬНОЙ ГРУППЫ ЦИСТЕИНОВОГО ОСТАТКА
ГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД-3-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ****Владимир Израилевич Муронец^{1,2}, Мария Витальевна Медведева³,
Елена Викторовна Шмальгаузен¹**¹ НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский
государственный университет имени М.В. Ломоносова² Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный
университет³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет
биоинженерии и биоинформатики**Автор, ответственный за переписку:** Владимир Израилевич Муронец,
vimuronets@belozersky.msu.ru

Аннотация. В обзоре рассмотрены основные типы окислительных посттрансляционных модификаций гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД), направленные на сульфгидрильную группу каталитического остатка цистеина Цис152. Высокореакционная сульфгидрильная группа Цис152 в активном центре ГАФД подвергается окислению и S-нитрозилированию, что приводит к инактивации фермента и его дестабилизации. При обратимом окислении сульфгидрильной группы с образованием цистеин-сульфеновой кислоты фермент теряет дегидрогеназную активность, но приобретает способность осуществлять ацил-фосфатазную реакцию. Гидролиз продукта дегидрогеназной реакции (1,3-дифосфоглицерата) под действием окисленной ГАФД приводит к разобщению окисления и фосфорилирования на этом этапе гликолиза. Под действием окиси азота происходит не только S-нитрозилирование Цис152 ГАФД, но и последующее образование цистеин-сульфеновой кислоты вследствие гидролиза S-NO-группы. Приведены данные о взаимосвязи S-нитрозилирования Цис152 ГАФД и окисления с последующим S-глутатионилированием фермента по Цис152. Обсуждается роль посттрансляционных модификаций сульфгидрильной группы каталитического цистеинового остатка в регуляции активности фермента, а также механизмы, обеспечивающие обратимость таких модификаций.

Ключевые слова: глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, активные формы кислорода, сульфгидрильные группы, окисление, S-нитрозилирование, S-глутатионилирование

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-2-128-135

Список сокращений: ГАФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, МГО – метилглиоксаль, GSH – восстановленный глутатион, АФК – активные формы кислорода.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-14-00037).

Для цитирования: Муронец В.И., Медведева М.В., Шмальгаузен Е.В. Посттрансляционные модификации сульфгидрильной группы цистеинового остатка глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2024. Т. 65. № 2. С. 128–135.

SCIENTIFIC REVIEW

POSTTRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF THE SULFHYDRYL GROUP OF THE CYSTEINE RESIDUE OF GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATE DEHYDROGENASE.

Vladimir I. Muronetz^{1,2}, Maria V. Medvedeva³, Elena V. Schmalhausen¹

¹ Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University

² Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University

³ Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University

Corresponding author: Vladimir I. Muronetz, vimuronets@belozersky.msu.ru

Abstract. This review considers the main types of oxidative posttranslational modifications of the glycolytic enzyme glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) targeting the sulfhydryl group of the catalytic cysteine residue Cys152. The highly reactive sulfhydryl group of Cys152 in the active centre of GAPDH undergoes oxidation and S-nitrosylation, leading to enzyme inactivation and destabilization. Upon reversible oxidation of the sulfhydryl group to form cysteine-sulfenic acid, the enzyme loses dehydrogenase activity, but gains the ability to catalyze the acyl-phosphatase reaction. Hydrolysis of the product of the dehydrogenase reaction, 1,3-diphosphoglycerate, under the action of the oxidized GAPDH leads to uncoupling of oxidation and phosphorylation at this stage of glycolysis. The action of nitric oxide results in S-nitrosylation of Cys152 GAPDH and the subsequent formation of cysteine-sulfenic acid due to hydrolysis of the S–NO-group. Data are presented on the relationship between S-nitrosylation of the catalytic Cys152 of GAPDH and its oxidation followed by S-glutathionylation of the enzyme at Cys152. The role of posttranslational modifications of the sulfhydryl group of the catalytic cysteine residue in the regulation of enzyme activity, as well as the mechanisms ensuring the reversibility of such modifications are discussed.

Keywords: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, reactive oxygen species, sulfhydryl groups, oxidation, S-nitrosylation, S-glutathionylation

Financial Support. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 21-14-00037).

For citation: Muronetz V.I., Medvedeva M.V., Schmalhausen E.V. Posttranslational modifications of the sulfhydryl group of the cysteine residue of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 2. S. 128–135.

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД) является одним из основных гликолитических ферментов, поскольку в ходе катализируемой ей реакции не только возникает макроэргическое соединение – 1,3-дифосфоглицерат, но также образуется восстановленный NAD (NADH), который может использоваться для синтеза АТФ в митохондриях. Для бесперебойного функционирования этого этапа гликолиза ГАФД синтези-

руется в очень большом количестве – до 10% от общего количества растворимых цитоплазматических белков. Кроме того, существуют специальные механизмы, поддерживающие фермент в функционально-активном состоянии, предотвращая окисление каталитических остатков цистеина. Уникальной особенностью ГАФД является приспособленность фермента к взаимодействию с ее субстратом – глицеральдегид-3-фосфатом.

Глицеральдегид-3-фосфат – реакционноспособное «ядовитое» соединение, которое модифицирует лизиновые остатки белков, не уступая по своей эффективности метилглиоксалу. Кроме того, глицеральдегид-3-фосфат является одним из источников метилглиоксала. Метилглиоксаль принято считать одним из важных факторов, вызывающих инактивацию белков и развитие сосудистых осложнений при гипергликемии. Модификация остатков лизина в белках метилглиоксалем приводит к образованию внутримолекулярных и межмолекулярных сшивок (рисунок, реакция 8) [1]. Сшивки между аминоклассами остатков лизина обладают способностью катализировать образование активных форм кислорода (АФК) (рисунок, реакция 9) [2, 3], которые окисляют цистеиновые остатки в белках [4]. Таким образом, ГАФД должна эффективно осуществлять превращение глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-дифосфоглицерат, не давая этому альдегиду модифицировать как собственные остатки лизинов, так и лизиновые остатки других белков. Решение этой задачи обеспечивает присутствие в активном центре ГАФД каталитического остатка цистеина (Цис152 в аминокислотной последовательности ГАФД человека). Сульфгидрильная группа Цис152 обладает повышенной реакционной способностью, благодаря которой цистеин 152 легко окисляется и модифицируется SH-реактантами. Одним из факторов, определяющих реакционную способность Цис152, является его взаимодействие с остатком гистидина (Гис179 в ГАФД человека). Гис179 выступает в роли химического активатора, усиливая реакционную способность сульфгидрильной группы Цис152 за счет образования ионной пары с имидазольным кольцом Гис179, а также играет роль донора водорода в процессе катализа [5, 6].

Особое состояние Цис152, а также специальные механизмы катализа, включающие сложные взаимодействия между активными центрами тетрамерной молекулы ГАФД (прежде всего так называемая «полуцентровая реактивность» [7, 8]) в сочетании с высокой концентрацией фермента в клетке, позволяют избежать инактивирующего воздействия субстрата (глицеральдегид-3-фосфата) как на сам фермент, так и на другие белки. Однако обратная сторона такой высокой реакционной способности сульфгидрильной группы цистеинового остатка ГАФД заключается в чувствительности этого фермента к различным модификаторам, прежде всего, к активным формам кислорода. Влиянию соединений, взаимо-

действующих с сульфгидрильной группой каталитического остатка цистеина, на свойства ГАФД посвящен настоящий обзор.

Строение активного центра ГАФД

ГАФД – тетрамерный фермент, состоящий из четырех идентичных субъединиц по 36 кДа. Для активного центра ГАФД млекопитающих характерна консервативная последовательность STTNC, в которой присутствуют два близко расположенных цистеиновых остатка (Цис152 и Цис156 у человека). Цис152 принимает участие в катализе, образуя ковалентный интермедиат с субстратом (глицеральдегид-3-фосфатом). Второй цистеиновый остаток активного центра, Цис156, не принимает непосредственного участия в катализе.

Роль Цис156 долго оставалась непонятной. Замена Цис156 на серин (C156S) не приводит к изменениям каталитических свойств фермента в реакции окисления глицеральдегид-3-фосфата. Единственный обнаруженный в настоящее время эффект от такой замены заключается в снижении чувствительности ГАФД к окислению H_2O_2 [9, 10]. Сделано предположение, что Цис156 вовлечен в систему водородных связей (протонное реле), которая повышает чувствительность каталитического Цис152 к окислению. Предполагается, что эта повышенная чувствительность к окислению может иметь значение для регуляторных функций ГАФД [9]. Вероятно, одна из функций Цис156 в активном центре ГАФД заключается в повышении реакционной способности каталитического остатка Цис152. Кроме того, нельзя исключить, что образование внутримолекулярного дисульфидного мостика Цис152-Цис156, которое было зарегистрировано в глутатионилированной ГАФД масс-спектрометрическим методом, может иметь значение для регуляции клеточного ответа на воздействие АФК [10, 11].

Пост-трансляционные модификации ГАФД

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа подвергается разным пост-трансляционным модификациям. Наиболее хорошо изучены два класса таких модификаций. Во-первых, модификация поверхностных остатков белковой молекулы, которая влияет на взаимодействие ГАФД с белками-партнерами. Прежде всего, к этому типу относится фосфорилирование сериновых и тирозиновых остатков, приводящее к изменению связывания

ГАФД с другими белками [12–14], а также гликирование лизиновых остатков, вызывающее инактивацию фермента и изменение некоторых его свойств [15, 16]. Такой тип модификаций имеет важное значение для осуществления негликолитических функций ГАФД, из-за которых этот фермент получил поэтическое название «Moonlighting protein», не очень красиво переведенное на русский язык как «белок подработки» [17]. Поскольку этому аспекту посвящено несколько обзоров [17–19], мы не будем его касаться в настоящей статье и остановимся только на последствиях модификации сульфгидрильной группы цистеинового остатка глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

Влияние окисления цистеиновых остатков ГАФД на каталитические свойства фермента

Естественно, что окисление сульфгидрильных групп каталитических цистеиновых остатков ГАФД, а также иные их модификации, приводят к инактивации фермента. Процесс окисления проходит в несколько стадий, начиная с образования цистеин-сульфеновой кислоты (Cys-S-OH) (рисунок, реакция 1). Дальнейшее окисление цистеин-сульфеновой кислоты приводит к обра-

зованию цистеин-сульфиновой (Cys-SO₂H) и цистеин-сульфоновой (Cys-SO₃H) кислот (рисунок, реакции 2, 3). Окисление Цис152 с образованием Cys-SO₂H и Cys-SO₃H (рисунок, реакции 2, 3, 10) в активном центре ГАФД происходит при воздействии разных окислителей, прежде всего АФК, и приводит к полной и необратимой инактивации фермента. Кроме того, в активном центре окисленной ГАФД ослабевает связывание кофактора NAD⁺ из-за невозможности образования комплекса с переносом заряда между его никотинамидным кольцом и сульфгидрильной группой, характерного для немодифицированного фермента. В отсутствие кофактора стабильность ГАФД уменьшается, фермент денатурирует и подвергается действию протеолитических ферментов. Таким образом, окисление каталитического цистеина ГАФД с образованием цистеин-сульфиновой или цистеин-сульфоновой кислот приводит к его необратимой инактивации, последующей деградации белка и, как следствие, к замедлению гликолиза. Кроме того, окисление ГАФД, как и другие ее модификации, вызывает и более серьезные последствия для функционирования клетки, например апоптоз. Однако эти процессы требуют специального рассмотрения, и мы их оставим за рамками настоящего обзора.

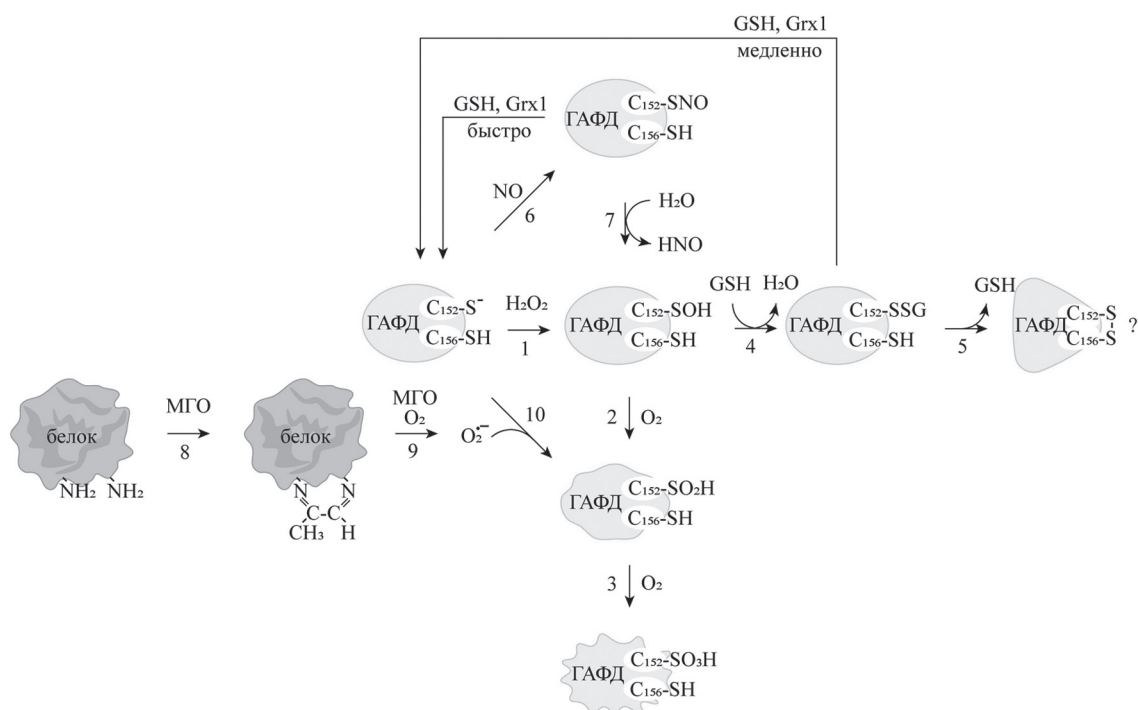


Схема взаимосвязи модификаций каталитического цистеинового остатка Цис152 глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД)

На рисунке изображена одна субъединица тетрамера ГАФД, содержащая в активном центре каталитический Цис152 и дополнительный Цис156. Окисление (1) и S-нитрозилирование (6) с последующим гидролизом S–NO-группы (7) приводят к образованию цистеин-сульфеновой кислоты в положении 152. Сульфенирование Cys152 способствует взаимодействию каталитического цистеина с GSH с образованием смешанного дисульфида (4). Помимо смешанного дисульфида, в S-глутатионилированной ГАФД был обнаружен внутримолекулярный дисульфидный мостик Cys152-Cys156 (5).

При гликировании белков метилглиоксалем (8) в присутствии кислорода образуется супероксид-анион (9), который приводит к необратимому окислению ГАФД (10).

Наиболее интересная модификация сульфгидрильных групп каталитических цистеиновых остатков ГАФД происходит при так называемом мягком окислении, например под действием невысокой концентрации пероксида водорода или просто при инкубации фермента в водных растворах без добавления низкомолекулярных тиолов [20]. В этом случае каталитический цистеин в активном центре ГАФД окисляется до цистеин-сульфеновой кислоты (рисунок, реакция 1), что вызывает изменение каталитических характеристик фермента [21]. Во-первых, образование цистеин-сульфеновой кислоты приводит к инактивации ГАФД (заметим, что такая инактивация легко обратима и добавление дитиотреитола приводит к полному восстановлению активности фермента). Во-вторых, у ГАФД, содержащей в активном центре SOH-группу, появляется совершенно новая каталитическая активность – ацилфосфатазная. Такой фермент гидролизует продукт глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназной реакции – 1,3-дифосфоглицерат. В результате гликолиз может протекать в обход реакции, катализируемой 3-фосфоглицераткиназой, в которой происходит образование АТФ. При одновременном осуществлении дегидрогеназной и ацилфосфатазной реакций, а такое может происходить при окислении части каталитических цистеиновых остатков, ГАФД может осуществлять «футильный» цикл. Суть этого цикла заключается в том, что субъединицы фермента, содержащие восстановленные сульфгидрильные группы, синтезируют 1,3-дифосфоглицерат, а субъединицы с окисленным до сульфеновой кислоты остатком его гидролизуют. Таким образом, из-за гидролиза 1,3-дифосфата исчезает макроэргическое соеди-

нение, которое в обычных условиях используется для синтеза АТФ [20]. Трудно сказать, имеет ли такой цикл функциональное значение, поскольку в клетке присутствует восстановленный глутатион (G-SH), который реагирует с цистеин-сульфеновой кислотой с образованием смешанного дисульфида (S-глутатионилирование) (рисунок, реакция 4), что приводит к ингибированию ацилфосфатазной активности [11]. Однако нельзя исключить, что такое разобщение окисления и фосфорилирования в гликолизе может быть полезно в аэробных условиях, поскольку позволяет снабжать субстратами митохондриальные системы даже при низкой концентрации ADP [20].

S-нитрозилирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа является одной из основных мишеней NO в клетках благодаря присутствию в ее активном центре цистеинового остатка с повышенной реакционной способностью. В ряде работ было показано, что инкубация с донорами NO приводит к инактивации фермента, а замена каталитического остатка цистеина 152 на серин предотвращает модификацию ГАФД в присутствии NO [22–24]. Предполагалось, что продуктом нитрозилирования каталитического цистеинового остатка является ГАФД–S–NO, однако существование стабильной нитрозилированной ГАФД долгое время не имело прямых доказательств. Считалось, что лабильная связь S–NO теряется в процессе лазерно-индуцированной ионизации, поэтому ГАФД–SNO не детектируется методами MALDI-TOF и ESI MS [24]. Предположение о модификации каталитического цистеина с образованием ГАФД–S–NO было основано только на результатах мечения нитрозилированных белков биотином с последующим иммуноблоттингом (Biotin switch). Метод предполагает блокировку свободных SH-групп с последующими восстановлением нитрозотиолов (S–NO) аскорбатом и включением биотиновой метки в восстановленные SH-группы. Однако известно, что методы определения нитрозотиолов с использованием аскорбата в качестве восстановителя S–NO могут приводить к ложноположительной детекции S–NO в случае присутствия SOH в белке [25]. В частности, было показано, что инкубация ГАФД с нитроглицерином приводит к окислению цистеинов активного центра до цистеин-сульфеновой кислоты, а аскорбат способен восстанавливать цистеин-сульфеновую кислоту до цистеина [26]. Прямыми методами

продукты модификации ГАФД при воздействии донором окиси азота были идентифицированы в работе [27]. Методом масс-спектрометрии с ионизацией распылением (ESI-MS) в препаратах ГАФД, обработанных донором NO, кроме основного пика немодифицированного белка был обнаружен дополнительный пик, соответствующий ГАФД-SNO. В тех же препаратах ГАФД была обнаружена модифицированная форма фермента, содержащая цистеин-сульфеновую кислоту. После нитрозилирования ГАФД белок инкубировали с димедоном (реагент для определения цистеин-сульфеновой кислоты в белках), а затем с помощью масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF) идентифицировали модифицированные остатки. Анализ белковых гидролизатов показал, что модификации подвергается каталитический остаток цистеина (Цис150 в ГАФД из кролика) [27]. Таким образом, было доказано, что под действием окиси азота происходит модификация сульфгидрильной группы цистеинового остатка активного центра ГАФД с образованием как S-нитрозоцистеина, так и цистеин-сульфеновой кислоты (рисунок, реакции 6, 7). Разными методами было показано, что при 80%-й инактивации ГАФД под действием окиси азота на 1 моль тетрамера фермента приходится 2,3 моля S-нитрозоцистеина и 0,7 моля цистеин-сульфеновой кислоты [27]. При этом после обработки NO небольшая фракция ГАФД необратимо инактивируется, вероятно, из-за окисления цистеинов до цистеин-сульфиновой и/или цистеин-сульфеновой кислот. Мы предполагаем, что при нитрозилировании ГАФД цистеин-сульфеновая кислота образуется в результате гидролиза ГАФД-SNO (рисунок, реакция 7).

Таким образом, S-нитрозилирование может приводить к окислению Цис152 ГАФД до цистеин-сульфеновой кислоты. При этом, если фермент не реактивируется, то он может подвергаться дальнейшему окислению до необратимого состояния (цистеин-сульфиновой и/или цистеин-сульфеновой кислот), а также деградации вследствие снижения стабильности модифицированных форм. Следовательно, S-нитрозилирование и окисление являются важными факторами регуляции гликолиза и сопряженных с ними процессов. Кроме того, обе модификации ГАФД участвуют в реализации такого важного процесса, как апоптоз, что требует отдельного обсуждения вне рамок настоящего обзора.

Следует отметить, что S-нитрозилирование ГАФД может участвовать в модификации бел-

ков-партнеров. Существуют многочисленные, хотя и довольно противоречивые, данные о взаимодействии ГАФД с другими белками. Вполне вероятно, что при образовании комплексов фермента в форме ГАФД-SNO с белками-партнерами может происходить их нитрозилирование по сульфгидрильным группам. Наиболее вероятным субстратом для такой модификации является актин, поскольку известно, что актин содержит цистеиновые остатки, которые легко подвергаются окислению и S-нитрозилированию [28], прочно связываясь с ГАФД [29–31]. Однако предположение о роли ГАФД в *транс*-нитрозилировании как актина, так и других белков требует экспериментального подтверждения.

S-глутатионилирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы

S-глутатионилирование является важным компонентом регуляции активности ГАФД. S-глутатионилированная ГАФД не обладает каталитической активностью, однако эта модификация препятствует необратимому окислению ГАФД. S-глутатионилированию восстановленным глутатионом (G-SH) может подвергаться ГАФД-SOH, образующаяся в результате модификации фермента активными формами кислорода или окисью азота [11, 32] (рисунок, реакция 4). В присутствии АФК или NO только каталитический остаток Цис152 подвергается окислению и S-глутатионилированию. Второй цистеиновый остаток активного центра Цис156 остается интактным, что было подтверждено методом масс-спектрометрического анализа MALDI-TOF [4, 27]. В то же время при анализе пептидов, полученных после трипсинолиза S-глутатионилированной ГАФД, зарегистрирован внутримолекулярный дисульфидный мостик Цис152–Цис156 [10]. Нельзя исключить, что дисульфидный мостик образуется при разворачивании белковой глобулы в ходе трипсинолиза. При рентгеноструктурном анализе растительной ГАФД, глутатионилированной после кристаллизации, дисульфидного мостика не обнаружено, но показано, что глутатионилированию подвергается только каталитический цистеин активного центра, в то время как соседний цистеиновый остаток остается интактным [33]. Возможно, что в кристалле образование дисульфидного мостика невозможно, так как подвижность белка существенно ограничена. Таким образом, образование дисульфидного мостика при S-глутатионилировании ГАФД (ри-

сунок, реакция 5) не доказано, но исключить его образование в растворе нельзя.

Так же как S-нитрозилирование ГАФД, S-глутатионилирование влияет на пространственную структуру фермента, снижая термостабильность белка и повышая его чувствительность к расщеплению трипсином. При этом S-глутатионилирование ГАФД приводит к более заметным изменениям по сравнению с S-нитрозилированием. Вероятно, это связано с тем, что остаток глутатиона существенно больше по сравнению с NO. Обе модификации обратимы в присутствии дитиотреитола, однако реактивация S-глутатионилированной ГАФД при нейтральных значениях pH в присутствии восстановленного глутатиона и глутаредоксина 1 происходит значительно медленнее, чем реактивация S-нитрозилированного фермента [32]. Таким образом, S-глутатионилирование является менее обратимой модификацией по сравнению с S-нитрозилированием, что дает дополнительные возможности для более тонкой регуляции соотношения разных форм модифицированной ГАФД. Поскольку глутатионилированная ГАФД плохо де-глутатионируется и обладает низкой стабильностью, вряд ли эта модификация способна сохранить белок в неблагоприятных условиях. Скорее, она является сигналом, который сообщает о том, что антиоксидантная система клетки не справляется с защитой. Изменение пространственной структуры ГАФД при глутатионилировании предполагает возможность экспонирования специфических мотивов для взаимодействия с другими белками или лигандами, с которыми нативный фермент не взаимодействует, обеспечивая таким образом клеточный ответ на стресс.

Заключение

Посттрансляционные модификации сульфгидрильной группы каталитического цистеинового остатка Цис152 глицеральдегид-3-

фосфатдегидрогеназы являются основным способом регуляции функционирования фермента. Окисление ГАФД приводит к инактивации фермента, причем в зависимости от глубины окисления этот процесс может быть обратимым или необратимым. Реактивация ГАФД протекает за счет восстановления сульфгидрильной группы, необходимой для осуществления каталитического акта. Кроме того, мягкое окисление Цис152 до цистеин-сульфеновой кислоты приводит к появлению у фермента ацил-фосфатазной активности, благодаря чему ГАФД может гидролизовать продукт дегидрогеназной реакции – 1,3-дифосфоглицерат. Сочетание дегидрогеназной и ацил-фосфатазной активности у фермента приводит к разобщению окисления и фосфорилирования в гликолизе, которое может иметь значение для регуляции энергетического обмена клетки. S-нитрозилирование Цис152 ГАФД также вызывает инактивацию фермента, причем такая модификация легко обратима, что делает этот тип модификации оптимальным способом регуляции активности ГАФД. Прямое окисление Цис152 до цистеин-сульфеновой кислоты или образование такого производного при гидролизе нитрозилированного Цис152 стимулирует S-глутатионилирование фермента. S-глутатионилирование ГАФД вызывает практически необратимую инактивацию по двум причинам. Во-первых, восстановление S-глутатионилированного Цис152 при физиологических значениях pH происходит медленно даже в присутствии ферментативных систем – глутаредоксина 1 в присутствии GSH или тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы и NADPH. Во-вторых, введение GSH в активный центр фермента вызывает его дестабилизацию с последующей необратимой денатурацией. Таким образом, вопреки высказанным ранее предположениям S-глутатионилирование не может быть защитой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы от необратимого окисления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chellan P., Nagaraj R.H. // Arch. Biochem. Biophys. 1999. Vol. 368. P. 98.
2. Lee C., Yim M.B., Chock P.B., Yim H.S., Kang S.O. // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273 P. 25272.
3. Yim M.B., Yim H.S. C. Lee C., Kang S.O, Chock P.B. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 928. P. 48.
4. Barinova K.V., Serebryakova M.V., Melnikova A.K., Medvedeva M.V., Muronetz V.I., Schmalhausen E.V. // Arch. Biochem. Biophys. 2023. Vol. 733. P. 109485.
5. Harris J.I., Waters M. // The Enzymes, 3rd Edition, Oxidation-Reduction Part C, XIII Academic Press, London, 1976, 1–50.
6. Soukri A., Mougin A., Corbier C., Wonacott A., Branlant C., Branlant G. // Biochemistry. 1989. Vol. 28. P. 2586.
7. Levitzki A., Koshland D.E. // Curr. Top. Cell. Regul. 1976. Vol. 10. P. 1.
8. Наградова Н.К. // Биохимия. 2001. Т. 66. С. 1067.
9. Peralta D., Bronowska A.K., Morgan B., Dóka É., Van Laer K., Nagy P., Gräter F., Dick T.P. // Nat. Chem. Biol. 2015. Vol. 11. P. 156.

10. Barinova K.V., Serebryakova M.V., Eldarov M.A., Kulikova A.A., Mitkevich V.A., Muronetz V.I., Schmalhausen E.V. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2020. Vol. 1864. P. 129560.
11. Barinova K.V., Serebryakova M.V., Muronetz V.I., Schmalhausen E.V. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017. Vol. 1861. P. 3167.
12. Ashmarina L.I., Louzenko S.E., Severin S.E., Muronetz V.I., Nagradova N.K. // *FEBS Lett.* 1988. Vol. 231. P. 413.
13. Sergienko E.A., Kharitonov A.I., Bulargina T.V., Muronetz V.I., Nagradova N.K. // *FEBS Lett.* 1992. Vol. 304. P. 21.
14. Gärtner T., Kühnel H., Raab G., Raab M., Strebhardt K., Rübsamen-Waigmann H. // *Eur. J. Biochem.* 1992. Vol. 208. P. 91.
15. Muronetz V.I., Barinova K.V., Stroylova Y.Y., Semenyuk P.I., Schmalhausen E.V. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 100. P. 55.
16. Sofronova A.A., Pozdyshev D.V., Barinova K.V., Muronetz V.I., Semenyuk P.I. // *Arch. Biochem. Biophys.* 2021. Vol. 698. P. 108744.
17. Sirover M.A. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2020. Vol. 55. P. 354.
18. Sirover M.A. // *Amino Acids.* 2021. Vol. 53. P. 507.
19. Муронец В.И., Мельникова А.К., Сефербекова З.Н., Барина К.В., Шмальгаузен Е.В. // *Биохимия.* 2017. Т. 82. С. 874.
20. Danshina P.V., Schmalhausen E.V., Avetisyan A.V., Muronetz V.I. // *IUBMB Life.* 2001. Vol. 51. P. 309.
21. Schmalhausen E.V., Nagradova N.K., Boschi-Muller S., Branlant G., Muronetz V.I. // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 452. P. 219.
22. McDonald L.J., Moss J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 6238.
23. Mohr S., Stamler J.S., Brüne B. // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 4209.
24. Zaffagnini M., Morisse S., Bedhomme M., Marchand C.H., Festa M., Rouhier N., Lemaire S.D., Trost P. // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P. 22777.
25. Huang B., Chen C. // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 41. P. 562.
26. You K.-S., Benitez L.V., McConachie W.A., Allison W.S. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1975. Vol. 384. P. 317.
27. Schmalhausen E.V., Medvedeva M.V., Serebryakova M.V., Chagovets V.V., Muronetz V.I. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2022. Vol. 1866. P. 130032.
28. Rouyère C., Serrano T., Frémont S., Echard A. // *Eur. J. Cell. Biol.* 2022. Vol. 101. P. 151249.
29. Еронина Т.Б., Муронец В.И., Наградова Н.К., Островская М.В., Поглазов Б.Ф. // *Биохимия.* 1983. Т. 48. С. 401.
30. Clarke F.M., Masters C.J. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1975. Vol. 381. P. 37.
31. Bronstein W.W., Knull H.R. // *Can. J. Biochem.* 1981. Vol. 59. P. 494.
32. Medvedeva M.V., Kleimenov S.Y., Samygina V.R., Muronetz V.I., Schmalhausen E.V. // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2023. Vol. 1867. P. 130418.
33. Zaffagnini M., Marchand C.H., Malferrari M., Murali S., Bonacchi S., Genovese D., Montalti M., Venturoli G., Falini G., Baaden M., Lemaire S.D., Fermani S., Trost P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. Vol. 116. P. 26057.

Информация об авторах

Владимир Израилевич Муронец – зав. отделом Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, профессор, докт. биол. наук (vimuronets@belozersky.msu.ru);

Мария Витальевна Медведева – аспирант факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова (maria@fbb.msu.ru);

Елена Викторовна Шмальгаузен – вед. науч. сотр. Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент, канд. биол. наук (shmal@belozersky.msu.ru).

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 30.10.2023;
одобрена после рецензирования 12.11.2023;
принята к публикации 14.11.2023.