













Perspectives on molecular mechanisms of post-translational modification and their functional influence on certain diseases

Damdinbazar DOLGION , Byambajav BOLORTUYA , Oyunbat NOMUUN , Enkhtuya ARIYA ,
 Lkhagvabaatar NAMUUN , Tuvshinjargal KHALIUNAA , Battulga BINDERIYA , Bold NOMIN ,
 Davaakhuu GANTULGA , Tsendsuren OYUNSUREN* 

Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biology, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

*Corresponding author: oyunsuren@mas.ac.mn, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2428>

Abstract. Post-translational modification (PTM) is a vital biological process significantly impacting protein structure and function. It involves adding functional groups to the main and side chains during and after protein synthesis, thereby modifying their structure and function. PTMs are essential in shaping proteins into their final, functional, and three-dimensional forms. While numerous PTMs are still under active investigation and exploration.

Herewith, we briefly overview some of the most prevalent PTMs, elucidate their associated functions, and establish connections between PTMs and a diverse range of diseases. Notably, we elucidate the profound influence of PTMs on neurodegenerative diseases and cancer, and provide a deep understanding of their many effects. Lastly, it considers a concise overview of PTM computational methods and databases, shedding light on the cutting-edge techniques and resources used to analyze and explore post-translational modifications.

Keywords: protein modification, protein-protein interaction, disease, database of PTMs

Received 19 October 2023; received in revised form 20 October 2023; accepted 01 November 2023

© 2023 Author(s). This is an open access article under the [CC BY-NC 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Introduction

Proteins play a critical role in cell life. While structural, regulatory, and transport functions are important, it's essential to note that proteins have a broader range of functions in cellular processes.

Proteins often undergo post-translational modifications (PTMs) to achieve their final, functional, and three-dimensional structure. Humans have over 320 000 PTMs of 59 types [1]. These modifications substantially influence various aspects of protein behavior, encompassing enzyme activity and assembly, protein functionality, lifespan, protein-protein interactions (PPIs), receptor activation, protein solubility, folding, localization, and stability [2]. Additionally, they can impact other fundamental protein attributes, such as electrophilicity. Consequently, PTMs

assume critical roles in a broad spectrum of biological functions, including signal transduction, gene expression modulation, DNA repair, cell survival, and the regulation of the cell cycle regulation [3].

PTMs involve adding various functional groups onto the side chain or main chain of amino acid residues within proteins. PTMs are classified into four groups according to their type, which includes adding chemical groups (methylation, acetylation, phosphorylation, prenylation, sulfation, myristoylation, formylation, carboxylation), adding polypeptides (ubiquitination, SUMOylation, neddylation), changing amino acids and structures (racemization, citrullination, isoaspartate), and adding complex molecules (glycosylation, palmitoylation, glypiation, oxidation, carbonylation, etc.). PTM processes also can be reversible or irreversible and enzymatic or non-enzymatic. Reversible PTMs are modifications

that can be added or removed from a protein, allowing for dynamic regulation of protein function. Otherwise, irreversible PTMs cannot be easily reversed under normal cellular conditions [4]. Enzymatic PTMs require the action of specific enzymes to catalyze the addition or removal of groups to or from the target protein. However, non-enzymatic PTMs result of chemical reactions conducted in the cellular environment and can happen spontaneously. Many PTMs have been reported, with the total number continually expanding as research in this field progresses. Among these PTMs, phosphorylation, acetylation, and ubiquitination are some of the most extensively studied and well-documented types.

This paper will briefly discuss the most common ten PTMs and their associated functions, followed by disease, biological processes, implications, and some computational methods for PTM research.

Phosphorylation

This modification profoundly impacts virtually every fundamental cellular process, encompassing protein synthesis, cell division, signal transduction, cell growth, migration, proliferation, apoptosis, intercellular communication, differentiation, metabolism, and aging [5]. Remarkably, a substantial portion of eukaryotic cellular proteins, estimated between 30% and 50%, undergo phosphorylation [6]. This widespread modification is predominantly orchestrated by a unified superfamily of enzymes known as eukaryotic protein kinases (ePKs) [7]. These ePKs facilitate the transfer of phosphate groups (PO_4) from adenosine triphosphate (ATP) to specific amino acids within proteins [8]. This process induces conformational changes in the targeted proteins, thereby regulating their activation, deactivation, or functional modification [9]. In contrast, the reverse reaction of removing a phosphate group, termed dephosphorylation, is catalyzed by various phosphatases [10]. Phosphorylation events are most frequently observed on serine residues, followed by threonine and tyrosine residues, with a relative prevalence ratio of 11.2 : 2.5 : 1 [11]. However, it is important to note that phosphorylation is not only limited to these residues but also kinases modify the side chains of Cys, Lys, His, Arg, Asn, and Gln [12].

Acetylation

Enzymatic acetylation, catalyzed by acetyltransferases counting lysine acetyltransferase and histone acetyltransferase, is the primary mechanism by which acetyl donors transfer acetyl groups (CH_3CO) to proteins. These acetyl groups, donated by the metabolite acetyl-coenzyme A, can be attached either co-translationally or post-translationally to the α -amino

group of N-terminal proteins or the ϵ -amino group of Lys residues [13]. Currently, three well-known forms of acetylation are recognized: N α -acetylation, N ϵ -acetylation, and O-acetylation, as detailed by Lee *et al.* (2010) [14]. N α -acetylation involves the irreversible addition of an acetyl group to the α -amino group of the N-terminal amino acid and is responsible for modifying approximately 85% of human proteins [15]. N ϵ -acetylation entails reversibly adding an acetyl group to the ϵ -amino group of lysine residues [16]. O-acetylation adds an acetyl group to the hydroxyl group of Tyr, Ser, or Thr [17]. Acetylation predominantly occurring on Lys residues and others can be categorized into histone acetylation and non-histone protein acetylation. Both histone and non-histone protein acetylation play pivotal roles in human biological functions and are closely associated with the mechanisms underlying various diseases. Non-histone protein acetylation plays a role in gene transcription, DNA repair, cell division, signal transduction, protein folding, autophagy, and metabolism [18]. Acetylation affects protein functions in various ways, including regulating protein stability, enzymatic activity, and subcellular localization by interacting with other post-translational modifications, and PPIs and protein-DNA interactions [19].

Ubiquitination

Ubiquitin is a protein found that plays a vital role in all eukaryotic cells, including those of humans, animals, plants, and fungi. Receptors with ubiquitin-binding domains can bind ubiquitin in mono- or polyubiquitination forms on their target proteins. There are seven Lys residues in ubiquitin (K6, K11, K27, K29, K33, K48, and K63), contributing to the formation of an isopeptide-linked chain, which is the essential character. Cellular enzymes are also able to connect ubiquitin molecules with each other, using the amino terminus (N-terminal methionine; M1) or one of seven Lys residues of one ubiquitin and the C terminus of another subunit [10], [20]. Ubiquitin is attached to a target protein by three different classes of enzymes: ubiquitin-activating enzymes (E1), ubiquitin-conjugating enzymes (E2), and ubiquitin ligases (E3). Initially, the ubiquitin molecule is activated by an E1 enzyme through an ATP-dependent reaction (**Fig. 1**). Following activation, ubiquitin molecules are conjugated via the E2 enzyme, and then E3 ubiquitin ligase transfers them specifically to their respective targets [20], [21].

The protein ubiquitination is crucial in regulating various cellular processes, such as protein degradation, signal transduction, DNA repair, and cell cycle progression [22]. Some specialized proteins called deubiquitinases can remove ubiquitin from substrate

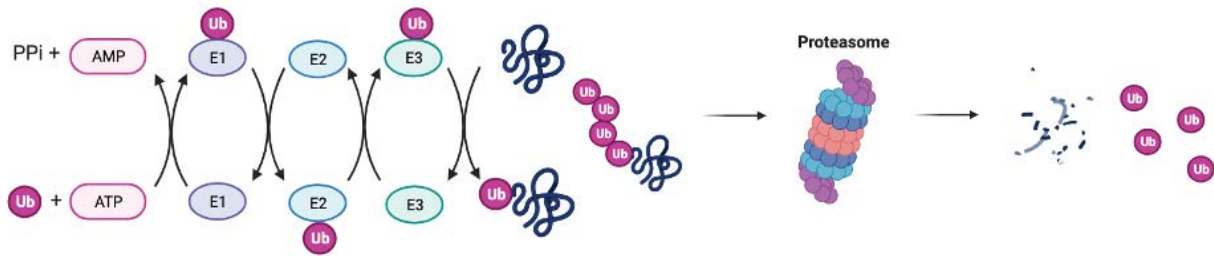


Fig.1. Overview of the ubiquitin-proteasome system. The process begins with E1 activating free ubiquitin molecules (Ub) using ATP. Activated ubiquitin is then transferred to E2, which acts as a carrier. E3 identifies the target protein and attaches ubiquitin to it, forming polyubiquitin chains. The ubiquitinated protein is then recognized and broken down by the 26S proteasome, responsible for degrading ubiquitinated proteins into smaller peptides and amino acids.

proteins [10]. Dysfunction in the ubiquitin pathway, specifically disruptions of ubiquitination and deubiquitination processes, can significantly affect cellular homeostasis and various diseases.

Methylation

Protein methylation is a type of PTM that usually adds a methyl group (CH_3) to specific amino acid residues such as Lys and Arg [23]. The last decade has discovered a wide range of PTMs, especially methylation (mono-, di-, or trimethylation) on histones and other transcription-regulating proteins. These modifications are catalyzed by enzymes known as protein methyltransferases. Recent findings, including the discovery of protein arginine methyltransferases and histone lysine methyltransferases, have gained significant attention in this field [10], [24]. This modification can profoundly affect protein structure, function, and regulation, ultimately influencing various cellular processes. Methyltransferases can affect disease in various ways, primarily through their roles in epigenetic regulation, RNA modification, and PTM of proteins, small molecules, and lipids. Accordingly, deregulation of protein methylation has been associated with many human diseases [23].

Prenylation

The post-translational lipid modification is known as prenylation and occurs mainly in the cytosol. Three enzymes are involved in the modification: Farnesyltransferase, Geranylgeranyltransferase I, and Geranylgeranyltransferase II. In this modification, farnesyl pyrophosphate or geranylgeranyl pyrophosphate is covalently added to conserved Cys residues near or at the C-terminus using an irreversible covalent reaction [25], [26]. It is associated with eukaryotic proteins that have a CAAX motif box in which “C” is cysteine, “AA” is an aliphatic amino acid, and “X” is variable [27]. Prenylation directly impacts the subcellular localization,

PPIs, and protein function. It is essential for many biological functions, including membrane attachment, cellular signaling, etc. Dysregulated or inhibited prenylation induces several disorders, including progeria, Alzheimer’s disease (AD), malignancies, bone diseases, infectious diseases, and cardiovascular and cerebrovascular diseases [28].

Sulfation

Tyrosine sulfation involves attaching sulfate groups to peptidyl Tyr residues using sulfate from 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate. This process results in a tyrosine O4-sulfate ester formation [29]. This modification is catalyzed in the trans-golgi apparatus by the membrane-bound enzyme tyrosylprotein sulfotransferase 1 and 2 (TPST 1, 2). It is essential for enhancing the bioactivity of specific proteins and increasing their ability to interact with other proteins. Sulfotransferase enzymes, recognized for their role in transferring activated sulfate, significantly modify various biological molecules, including hormones, neurotransmitters, carbohydrates, and Tyr residues within proteins. The activity of TPSTs are well-documented in animals, and numerous tyrosine-sulfated proteins have been primarily identified in animals. Many of these proteins are critical in inflammation, hemostasis, and immunity processes [30], [31].

Glycosylation

Glycosylation is one of the most complex PTMs of the proteins [10]. Glycans are covalently linked saccharides that are frequently joined to proteins and lipids. As a part of the biological system, they contribute a substantial amount of function with mass and structural variety. Most glycans exist on the surface of cells and secreted proteins with intricate and varied structures [32]. Glycosylation is a prominent process in eukaryotic cells, primarily within the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus. In

contrast, glycosylation in prokaryotic cells, where it does occur, often takes place in different cellular locations, such as the cell membrane or periplasmic space, and involves distinct mechanisms tailored to the specific needs of prokaryotes [10], [33]. This modification is an enzymatic reaction conducted with glycosyltransferases and glycosidases, covalently binding sugars or glycans to specific protein residues [34]. As part of this enzymatic process, the glycosyltransferase enzyme predominantly catalyzes on Ser, Thr, Asn, and Trp residues within proteins and lipoproteins [35]. Based on target residues, glycosylation can be systematically classified into six distinct categories, namely N-glycosylation, O-glycosylation, C-glycosylation, S-glycosylation, phosphoglycosylation, and glypiation (GPI-anchored). N-glycosylation and O-glycosylation have more important roles in protein conformation and activity than other glycosylation [34]. Glycosylation is an essential mediator in cellular responses to environmental stimuli and in intricate cellular growth and differentiation processes.

SUMOylation

SUMOylation involves the covalent attachment of small modifiers known as Small Ubiquitin-like Modifiers (SUMOs) to specific Lys residues within proteins [36]. SUMO is a family of highly conserved small proteins commonly present in eukaryotic organisms [29]. Five SUMO proteins known as SUMO1-SUMO5 are currently identified in eukaryotes [37]. SUMOylation processes occur in both the cytoplasm and the nucleus of a cell. The SUMO protein belongs to ubiquitin-like protein; their three-dimensional structures show remarkable similarity, both share a characteristic $\beta\beta\alpha\beta\alpha\beta$ fold and a double-glycine C-terminal motif. However, its amino acid sequence and the distribution of surface charges are distinguished from ubiquitin. The SUMOylation process is similar to ubiquitination and indeed process requires enzymes such as the SUMO-activating enzyme (E1), the SUMO-conjugating enzyme (E2), and the SUMO-ligating enzyme (E3). These enzymes covalently attach SUMO to a specific Lys residue in substrate protein, thereby facilitating the modification. SUMOylation plays a pivotal role in governing protein expression, subcellular localization, stability, and activity, exerting its influence across a spectrum of vital cellular mechanisms such as PPIs, intracellular positioning, DNA repair mechanisms, nucleocytoplasmic transport, activation of transcription factors, apoptosis regulation, cell cycle progression, and the orchestration of gene transcription [38].

Palmitoylation

Palmitoylation involves the formation of a thioester

bond between palmitic acid and Cys residues in proteins, particularly in membrane proteins. It refers to a type of fatty acid modification known as S-acylation, where 16-carbon palmitic acid is covalently linked to one or more cysteines by thioester bonds. The normal function of many surface receptors and signaling proteins also depends on their localization within lipid rafts, a process that is facilitated by palmitoylation [39], [40]. This modification primarily enhances protein-membrane binding, leading to alterations in protein localization, function, stability, structure, and interactions with other cellular effectors. It also regulates various cellular physiological processes [40], [41]. Palmitoylation is reversible and dynamically controlled by nature; it's a distinguishing feature from other lipid modifications such as myristoylation and prenylation [41]. The enzymes known as palmitoyl transferases catalyze the palmitoylation of proteins [42]. There is a wide variety of S-palmitoylated proteins, including those synthesized on soluble ribosomes and transmembrane-spanning proteins. Some of these proteins require multiple modifications using different lipids to reach their final structure [43].

Myristoylation

N-glycine myristoylation attaches a 14-carbon myristoyl fatty acyl group to the N-terminal Gly by N-myristoyltransferases. The N-myristoylation of proteins is vital for various biological functions, including signal transduction and cancer development [44]. N-glycine myristoylated proteins can be divided into different functional groups: signaling, apoptotic, and structural proteins. This modification usually takes place during translation once the initial Met residue is removed. In some cases, N-glycine myristoylation can also happen after translation for specific pro-apoptotic proteins, wherein caspase cleavage reveals an internal glycine for myristoylation. This alteration is essential for guiding proteins to their desired subcellular positions by promoting interactions with other proteins and cellular membranes [45].

An overview of PTMs' role in diseases and their clinical implications

Dysfunction of PTM-dependent protein modulation is frequently implicated in various human diseases. The PTMs associated with the human Diseases (PTMD) database, developed by Xu *et al.* (2018) serve as a comprehensive tool for researchers and clinicians interested in exploring how PTMs in proteins contribute to various diseases. It offers insights into the molecular mechanisms underlying diseases and potential targets for therapeutic interventions, enabling the investigation

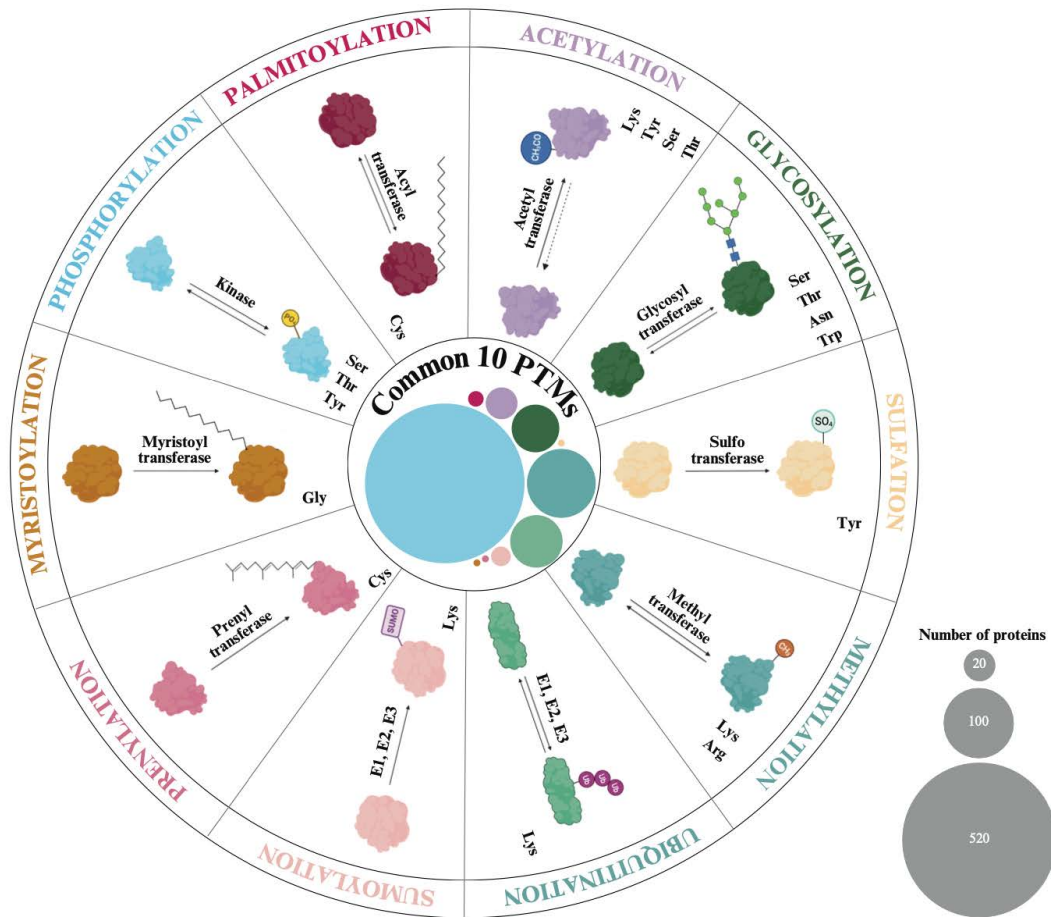


Fig. 2. Schematic illustrations of the ten most common PTMs and their associations with diseases. PTMD databases incorporate PTMs associated diseases. Gray circles represent disease-linked protein numbers.

of specific protein-disease connections and their roles in disease development [46]. There are 1 950 PTM-disease associations in 749 proteins for 23 PTM types and 275 diseases in the PTMD database. This database links the phosphorylation process to disease most commonly with 527 protein. In other 222 proteins abnormal PTMs are associated with methylation (98), ubiquitination (57), glycosylation (47), acetylation (21), and other PTMs in diseases (**Fig. 2**).

Overall, about 275 diseases are linked to dysfunction of PTMs, among which neurological disorders (Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's) and cancer are the most prevalent.

Disruptions in these PTMs significantly impact cellular functions, including signaling, DNA repair, apoptosis, replication control, and overall organism

health [10]. In this context, abnormal PTM-triggered neurological disorders and cancer are briefly discussed.

Neurodegenerative diseases

In neurodegenerative diseases (NDDs), PTMs conducted protein aggregates disrupt neuronal balance and can spread between cells, worsening the condition [47], [48]. When proteins fail to fold correctly, they become inactive and misfolded, contributing to the formation of abnormal protein clusters. These misfolded proteins expose their hydrophobic core, leading to the accumulation of toxic aggregates. In recent studies, more than 50 PTM-related NDDs were discovered. The most common pathological indicator in AD is senile plaques, which form aggregations between nerve cells, thereby blocking nervous signal transmission. Several

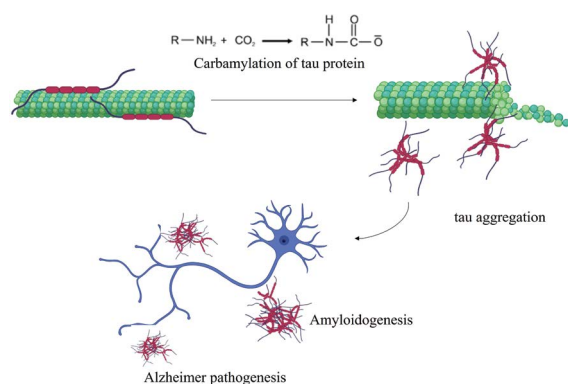


Fig. 3. Tau-mediated neurodegeneration. When tau protein undergoes carbamylation, it can lead to alternative structure and function. This modification is potentially contributing to microtubule destabilization and neuronal dysfunction via tau protein abnormal function. Carbamylation can occur under certain conditions, such as in cyanate ions (formed from urea or other sources) and high pH.

PTMs conduct protein aggregates in AD via tau and amyloid precursor protein (APP) protein. Under normal conditions, tau protein plays a crucial role in stabilizing microtubules and maintaining the integrity of neuronal axons, contributing to normal neuronal function. However, in AD, tau protein undergoes abnormal PTMs, including carbamylation, where a carbamoyl (-CONH₂) group is added to Lys residues. This PTM leads to the aggregation of tau proteins, which can be toxic to cells (**Fig. 3**). Another abnormal PTM is glycosylation, which facilitates the formation of abnormal hyperphosphorylation catalyzed by cAMP-dependent protein kinase during AD. Several other abnormal PTMs occur in tau proteins in AD patients, including abnormal phosphorylation, acetylation, ubiquitination, truncation, and various other modifications [49], [50]. Understanding PTM mechanisms and causes is significantly important for providing early diagnosing methods, therapy, and drug development.

Non-enzymatic abnormal PTMs such as carbamylation triggered by alteration of cellular chemical environment such as accumulation of isocyanic acid or pH variation. Some non-enzymatic PTMs are related to the aging process. In some cases, oxidative stress is the main cause of abnormal PTMs including phosphorylation-triggered neuronal apoptosis, citrullination-triggered neuronal death. DNA damage or mutation can also enhance abnormal PTMs [51].

In healthy cells, there is a well-organized protein quality control system comprising chaperones, a ubiquitin-proteasome system, and an autophagy-lysosome system. Chaperones are a defense against protein aggregation by assisting misfolded proteins in reaching their correct

conformation, preventing aggregation. When chaperones cannot maintain protein balance beyond a certain point, the ubiquitin-proteasome system (UPS) is activated to break down dysfunctional proteins [52]. The UPS relies on a process involving the ubiquitin E3 ligase, which tags non-functional proteins with ubiquitin, marking them for degradation by the proteasome. In PTM-independent, a knockdown of E3 ligase leads to malfunction of UPS mechanism and protein aggregation in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The autophagy-lysosome system will be activated if UPS fails to detect and degrade protein aggregation. During this process, enzymes act in the acidic environment of the lysosome [53].

Several studies have demonstrated the significance of drug molecules and natural biomolecules in targeting various enzymes involved in PTMs to treat NDDs. These molecules can either inhibit or activate specific PTM enzymes. For instance, 6-hydroxydopamine, SAR502250, and curcumin prevent tau aggregation in AD by inhibiting glycogen synthase kinase 3 β activity. Some inhibitors including 2-bromopalmitate and cerulenin can reduce palmitoylated APP, but negatively affect cellular lipid metabolism. Another clinical candidate is acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitors, which reduce palmitoylated APP levels by releasing free cholesterol [54]. Also, some PTM enzymes are used as a treatment for enzymatic abnormal PTMs. Protein aggregates trigger some NDDs, but in some cases, the main reason is related to the lost function of the protein quality control system. Therefore, several therapies are aimed at protein quality control systems after the proper diagnosis.

Cancer

PTMs act as regulators, much like switches, determining whether a cell remains inactive or becomes active. In healthy cells, PTMs serve as a mechanism to control when cells should grow and stay dormant. However, in cancer cells, these switches get stuck in the “on” position, causing uncontrolled cell growth. The activation of oncogenes or the inactivation of tumor suppressor genes disrupts this normal PTM-driven balance. As a result, there is a continuous supply of signals promoting cell proliferation. This dysregulation occurs by altering the PTM states of critical proteins involved in processes like cell survival, the cell cycle, and the regulation of cell proliferation. Ultimately, this leads to cancer cells’ abnormal and uncontrolled proliferation [55]. PTMs are essential to many critical events in cellular signaling, making them a key component in understanding the mechanisms underlying cancer development and progression. PTMs significantly impact how cancer begins, develops, avoids the immune

system, and responds to immunotherapy [56].

Numerous studies have shown promise in targeting PTMs for liver cancer treatment. One significant example is STT3A, an endoplasmic reticulum-associated N-glycosyltransferase that glycosylates programmed death ligand 1 (PD-L1) one of the most promising targets for tumor immunotherapy, ensuring its stability. A noteworthy discovery is that spermine, a natural compound, can activate β -catenin, a protein involved in cell adhesion and signaling. This activation leads to the transcription of PD-L1 and N-glycosyltransferase STT3A. Targeting STT3A could improve the response to checkpoint inhibitors in Hepatocellular carcinoma (HCC) patients. The transcription factor p53 regulates the expression of up to 3000 genes involved in apoptosis, senescence, cell cycle arrest, DNA repair, apoptosis, tumor microenvironment, autophagy, and tumor invasion and metastasis [57]. The regulation of p53 involves as many as 50 post-translational modifications (PTMs) [58]. In treating HCC, certain drugs, like Sorafenib, have been found to influence glycosylation patterns in multiple proteins. Further research is needed to determine if these changes can be leveraged to enhance the effectiveness of HCC therapeutic drugs [59].

Among these, ubiquitination, phosphorylation, and acetylation stand out as the most prominent and influential mechanisms in fine-tuning p53's function and orchestrating its role in maintaining cellular homeostasis and responding to stress and damage [60].

PTM computational methods and database

In the past, scientists used slow and less efficient methods to study PTMs, such as Edman degradation, thin-layer chromatography, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and Western blot. These methods relied on antibodies and were crucial in early PTM research. However, the recent introduction of high-throughput mass spectrometry (MS) techniques, along with the growth of proteomics, has wholly transformed PTM research. The paragraph below highlights essential databases that enhance our comprehension of PTMs [61].

The Biological General Repository for Interaction Datasets is a widely used biological database. It provides information on PPIs, genetic interactions, and PTMs in various organisms.

dbPTM (accessible at <http://dbptm.mbc.nctu.edu.tw>), is a well-known database catalogs protein PTMs. It offers details about PTM types, specific modification sites, associated proteins, regulatory information, and disease connections, making it a valuable resource for PTM-related research.

PRISMOID, or **PRoteIn Structure Modification**

Database, is a freely accessible 3D structure database available at <http://prismoid.erc.monash.edu>. It covers a broad spectrum of PTMs and serves as a valuable resource for researchers interested in exploring the structural implications of PTMs in proteins.

DisGeNET is a big library of information about how certain abnormal protein changes are connected to diseases. Minic *et al.* (2022) were annotated proteins using the latest disease annotations from the DisGeNET database to establish the clinical relevance of phosphoproteins. They found that 137 phosphoproteins were associated with cancer in MCF7 cells (a metastatic cell line) and 161 in MDA-MB-231 cells (a non-malignant cell line). Interestingly, three enzymes, ACLY, SIRT1, and SIRT6, showed much higher activity in MDA-MB-231-derived extracellular vesicles compared to MCF10A cells (highly metastatic cell line). This suggests that these enzymes could be used as markers to predict breast cancer and possibly as targets for cancer treatment [62]. Findings such as these demonstrate that we can search, compare, and evaluate TDM databases across a variety of studies.

Conclusion

PTMs are fundamental processes in regulating protein function, involving adding various functional groups to proteins. These modifications profoundly impact protein behavior, influencing enzyme activity, stability, protein-protein interactions, and many other essential aspects. This paper has provided an overview of ten prevalent PTMs and explored their roles in biological processes. We have discussed the significance of PTMs in the context of neurodegenerative diseases and cancer, underlining their health implications.

The diverse range of PTMs, such as phosphorylation, acetylation, ubiquitination, methylation, prenylation, sulfation, glycosylation, SUMOylation, palmitoylation, and myristoylation, affects proteins in unique ways, contributing to their diverse functions. Dysfunction in these modifications is often linked to the development and progression of diseases, making them crucial targets for therapeutic interventions.

As research in the field of PTMs advances, it is essential to understand their roles in different biological processes. Furthermore, the study of PTMs has been significantly enhanced by developing computational methodologies and databases that facilitate comprehensive analysis and exploration. These tools enable researchers to explore the field of PTMs and their clinical implications, advancing the development of innovative therapeutic approaches.

In summary, PTMs represent a captivating study area with far-reaching effects on biology and medicine.

As we unravel the complexities of post-translational modifications, we gain insights that can transform our understanding of health and disease, offering new avenues for diagnosis, treatment, and prevention.

References

- [1] P. Vellosillo and P. Minguez, "A global map of associations between types of protein posttranslational modifications and human genetic diseases," *iScience*, vol. 24, no. 8, p. 102917, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102917>.
- [2] H. Ryšlavá, V. Hýšková, D. Kavan, and O. Vaněk, "Effect of posttranslational modifications on enzyme function and assembly," *J. Proteomics*, vol. 92, pp. 80–109, Apr. 2013, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.03.025>.
- [3] S. Zhao et al., "Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation.," *Science*, vol. 327, no. 5968, pp. 1000–1004, Feb. 2010, <https://doi.org/10.1126/science.1179689>.
- [4] N. Blom, T. Sicheritz-Pontén, R. Gupta, S. Gammeltoft, and S. Brunak, "Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence.," *Proteomics*, vol. 4, no. 6, pp. 1633–1649, Jun. 2004, <https://doi.org/10.1002/pmic.200300771>.
- [5] F. Sacco, L. Peretto, L. Castagnoli, and G. Cesareni, "The human phosphatase interactome: An intricate family portrait," *FEBS Lett.*, vol. 586, no. 17, pp. 2732–2739, Aug. 2012, <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.008>.
- [6] L. A. Pinna and M. Ruzzene, "How do protein kinases recognize their substrates?," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1314, no. 3, pp. 191–225, Dec. 1996, [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(96\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(96)00083-3).
- [7] G. Manning, G. D. Plowman, T. Hunter, and S. Sudarsanam, "Evolution of protein kinase signaling from yeast to man," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 27, no. 10, pp. 514–520, Oct. 2002, [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02179-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02179-5).
- [8] F. Ardito, M. Giuliani, D. Perrone, G. Troiano, and L. Lo Muzio, "The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review)," *Int. J. Mol. Med.*, vol. 40, no. 2, pp. 271–280, Aug. 2017, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3036>.
- [9] P. Cohen, "The origins of protein phosphorylation," *Nat. Cell Biol.*, vol. 4, no. 5, pp. E127–E130, May 2002, <https://doi.org/10.1038/ncb0502-e127>.
- [10] S. Ramazi and J. Zahiri, "Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods.," *Database (Oxford)*, vol. 2021, Apr. 2021, <https://doi.org/10.1093/database/baab012>.
- [11] G. A. Khoury, R. C. Baliban, and C. A. Floudas, "Proteome-wide post-translational modification statistics: frequency analysis and curation of the swiss-prot database," *Sci. Rep.*, vol. 1, no. 1, p. 90, Sep. 2011, <https://doi.org/10.1038/srep00090>.
- [12] T. Bilbrough, E. Piemontese, and O. Seitz, "Dissecting the role of protein phosphorylation: a chemical biology toolbox," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 51, no. 13, pp. 5691–5730, 2022, <https://doi.org/10.1039/D1CS00991E>.
- [13] A. Drazic, L. M. Myklebust, R. Ree, and T. Arnesen, "The world of protein acetylation," *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, vol. 1864, no. 10, pp. 1372–1401, Oct. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2016.06.007>.
- [14] T. Y. Lee, J. B. K. Hsu, F. M. Lin, W. C. Chang, P. C. Hsu, and H. D. Huang, "N-Ace: Using solvent accessibility and physicochemical properties to identify protein N-acetylation sites," *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 15, pp. 2759–2771, Nov. 2010, <https://doi.org/10.1002/jcc.21569>.
- [15] J. Hollebeke, P. Van Damme, and K. Gevaert, "N-terminal acetylation and other functions of N^α-acetyltransferases," *bchm*, vol. 393, no. 4, pp. 291–298, Apr. 2012, <https://doi.org/10.1515/hsz-2011-0228>.
- [16] S. Thao, C.-S. Chen, H. Zhu, and J. C. Escalante-Semerena, "N^ε-Lysine Acetylation of a Bacterial Transcription Factor Inhibits Its DNA-Binding Activity," *PLoS One*, vol. 5, no. 12, p. e15123, Dec. 2010, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015123>.
- [17] X. Yang and S. Grégoire, "Metabolism, cytoskeleton and cellular signalling in the grip of protein N^ε- and O-acetylation," *EMBO Rep.*, vol. 8, no. 6, pp. 556–562, Jun. 2007, <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400977>.
- [18] C. Xia, Y. Tao, M. Li, T. Che, and J. Qu, "Protein acetylation and deacetylation: An important regulatory modification in gene transcription (Review)," *Exp. Ther. Med.*, Jul. 2020, <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9073>.
- [19] T. Narita, B. T. Weinert, and C. Choudhary, "Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 20, no. 3, pp. 156–174, Mar. 2019, <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0081-3>.
- [20] B. Suresh, J. Lee, H. Kim, and S. Ramakrishna, "Regulation of pluripotency and differentiation by deubiquitinating enzymes.," *Cell Death Differ.*, vol. 23, no. 8, pp. 1257–1264, Aug. 2016, <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.103>.

- [org/10.1038/cdd.2016.53](https://doi.org/10.1038/cdd.2016.53).
- [21] M. Sun and X. Zhang, “Current methodologies in protein ubiquitination characterization: from ubiquitinated protein to ubiquitin chain architecture.,” *Cell Biosci.*, vol. 12, no. 1, p. 126, Aug. 2022, <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00870-y>.
- [22] M. Rape, “Ubiquitylation at the crossroads of development and disease.,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–70, Jan. 2018, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.83>.
- [23] J. Murn and Y. Shi, “The winding path of protein methylation research: milestones and new frontiers.,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 18, no. 8, pp. 517–527, Aug. 2017, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.35>.
- [24] D. Y. Lee, C. Teyssier, B. D. Strahl, and M. R. Stallcup, “Role of protein methylation in regulation of transcription.,” *Endocr. Rev.*, vol. 26, no. 2, pp. 147–170, Apr. 2005, <https://doi.org/10.1210/er.2004-0008>.
- [25] F. L. Zhang and P. J. Casey, “Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences.,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 65, pp. 241–269, 1996, <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.65.070196.001325>.
- [26] N. Xu, N. Shen, X. Wang, S. Jiang, B. Xue, and C. Li, “Protein prenylation and human diseases: a balance of protein farnesylation and geranylgeranylation.,” *Sci. China. Life Sci.*, vol. 58, no. 4, pp. 328–335, Apr. 2015, <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4836-1>.
- [27] C. C. Palsuledesai and M. D. Distefano, “Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications.,” *ACS Chem. Biol.*, vol. 10, no. 1, pp. 51–62, Jan. 2015, <https://doi.org/10.1021/cb500791f>.
- [28] A. Jeong, K. F. Suazo, W. G. Wood, M. D. Distefano, and L. Li, “Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer’s disease.,” *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 53, no. 3, pp. 279–310, Jun. 2018, <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070>.
- [29] S. Jentsch and I. Psakhye, “Control of Nuclear Activities by Substrate-Selective and Protein-Group SUMOylation,” *Annu. Rev. Genet.*, vol. 47, no. 1, pp. 167–186, Nov. 2013, <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111212-133453>.
- [30] Y.-S. Yang, C.-C. Wang, B.-H. Chen, Y.-H. Hou, K.-S. Hung, and Y.-C. Mao, “Tyrosine sulfation as a protein post-translational modification.,” *Molecules*, vol. 20, no. 2, pp. 2138–2164, Jan. 2015, <https://doi.org/10.3390/molecules20022138>.
- [31] K. L. Moore, “Protein tyrosine sulfation: a critical posttranslational modification in plants and animals.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 35, pp. 14741–14742, Sep. 2009, <https://doi.org/10.1073/pnas.0908376106>.
- [32] K. Ohtsubo and J. D. Marth, “Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease,” *Cell*, vol. 126, no. 5, pp. 855–867, 2006, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.019>.
- [33] P. Messner, “Prokaryotic Protein Glycosylation Is Rapidly Expanding from ‘Curiosity’ to ‘Ubiquity,’” *ChemBioChem*, vol. 10, no. 13, pp. 2151–2154, Sep. 2009, <https://doi.org/10.1002/cbic.200900388>.
- [34] K. Loaeza-Reyes et al., “An Overview of Glycosylation and its Impact on Cardiovascular Health and Disease,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 8, Nov. 2021, <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.751637>.
- [35] C. Reily, T. J. Stewart, M. B. Renfrow, and J. Novak, “Glycosylation in health and disease.,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 15, no. 6, pp. 346–366, Jun. 2019, <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4>.
- [36] H. G. Lee, A. A. Lemmon, and C. D. Lima, “SUMO enhances unfolding of SUMO-polyubiquitin-modified substrates by the Ufd1/Npl4/Cdc48 complex.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 120, no. 1, p. e2213703120, Jan. 2023, <https://doi.org/10.1073/pnas.2213703120>.
- [37] Z.-J. Han, Y.-H. Feng, B.-H. Gu, Y.-M. Li, and H. Chen, “The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review).,” *Int. J. Oncol.*, vol. 52, no. 4, pp. 1081–1094, Apr. 2018, <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4280>.
- [38] Y. Wang and M. Dasso, “SUMOylation and deSUMOylation at a glance.,” *J. Cell Sci.*, vol. 122, no. Pt 23, pp. 4249–4252, Dec. 2009, <https://doi.org/10.1242/jcs.050542>.
- [39] X. Yang, V. Chatterjee, Y. Ma, E. Zheng, and S. Y. Yuan, “Protein Palmitoylation in Leukocyte Signaling and Function.,” *Front. cell Dev. Biol.*, vol. 8, p. 600368, 2020, <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.600368>.
- [40] J. E. Smotrys and M. E. Linder, “Palmitoylation of intracellular signaling proteins: regulation and function.,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 73, pp. 559–587, 2004, <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073954>.
- [41] M. Qu, X. Zhou, X. Wang, and H. Li, “Lipid-induced S-palmitoylation as a Vital Regulator of Cell Signaling and Disease Development.,” *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 17, no. 15, pp. 4223–4237, 2021, <https://doi.org/10.7150/ijbs.64046>.
- [42] X. Guan and C. A. Fierke, “Understanding Protein Palmitoylation: Biological Significance and Enzymology.,” *Sci. China. Chem.*, vol. 54, no. 12,

- pp. 1888–1897, Dec. 2011, <https://doi.org/10.1007/s11426-011-4428-2>.
- [43] C. Aicart-Ramos, R. A. Valero, and I. Rodriguez-Crespo, “Protein palmitoylation and subcellular trafficking,” *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1808, no. 12, pp. 2981–2994, Dec. 2011, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.07.009>.
- [44] B. Wang et al., “Protein N-myristoylation: functions and mechanisms in control of innate immunity,” *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 18, no. 4, pp. 878–888, 2021, <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00663-2>.
- [45] H. Jiang, X. Zhang, X. Chen, P. Aramsangtienchai, Z. Tong, and H. Lin, “Protein Lipidation: Occurrence, Mechanisms, Biological Functions, and Enabling Technologies,” *Chem. Rev.*, vol. 118, no. 3, pp. 919–988, Feb. 2018, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00750>.
- [46] Q. Chen, S. Yang, Y. Zhang, B. Li, H. Xu, and S. Zuo, “Identification of MAD2L1 as a Potential Biomarker in Hepatocellular Carcinoma via Comprehensive Bioinformatics Analysis,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2022, <https://doi.org/10.1155/2022/9868022>.
- [47] C. A. Ross and M. A. Poirier, “Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration?,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 6, no. 11, pp. 891–898, Nov. 2005, <https://doi.org/10.1038/nrm1742>.
- [48] T. N. Shamsi, T. Athar, R. Parveen, and S. Fatima, “A review on protein misfolding, aggregation and strategies to prevent related ailments,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 105, no. Pt 1, pp. 993–1000, Dec. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.116>.
- [49] S. N. Thomas et al., “Dual modification of Alzheimer’s disease PHF-tau protein by lysine methylation and ubiquitylation: a mass spectrometry approach,” *Acta Neuropathol.*, vol. 123, no. 1, pp. 105–117, Jan. 2012, <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0893-0>.
- [50] H. Trzeciakiewicz et al., “A Dual Pathogenic Mechanism Links Tau Acetylation to Sporadic Tauopathy,” *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 44102, Mar. 2017, <https://doi.org/10.1038/srep44102>.
- [51] C. L. Hansen, M. O. A. Sommer, and S. R. Quake, “Systematic investigation of protein phase behavior with a microfluidic formulator,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 40, pp. 14431–14436, Oct. 2004, <https://doi.org/10.1073/pnas.0405847101>.
- [52] K. S. McNaught, C. W. Olanow, B. Halliwell, O. Isacson, and P. Jenner, “Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson’s disease,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 8, pp. 589–594, Aug. 2001, <https://doi.org/10.1038/35086067>.
- [53] H. Martini-Stoica, Y. Xu, A. Ballabio, and H. Zheng, “The Autophagy-Lysosomal Pathway in Neurodegeneration: A TFEB Perspective,” *Trends Neurosci.*, vol. 39, no. 4, pp. 221–234, Apr. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.02.002>.
- [54] V. F. Langness, R. van der Kant, U. Das, L. Wang, R. D. S. Chaves, and L. S. B. Goldstein, “Cholesterol-lowering drugs reduce APP processing to A β by inducing APP dimerization,” *Mol. Biol. Cell*, vol. 32, no. 3, pp. 247–259, Feb. 2021, <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-05-0345>.
- [55] L. Chen, S. Liu, and Y. Tao, “Regulating tumor suppressor genes: post-translational modifications,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, p. 90, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>.
- [56] Y. W. Wang, J. C. Zuo, C. Chen, and X. H. Li, “Post-translational modifications and immune responses in liver cancer,” *Front. Immunol.*, vol. 14, no. July, pp. 1–7, 2023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230465>.
- [57] K. T. Bieging, S. S. Mello, and L. D. Attardi, “Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 14, no. 5, pp. 359–370, May 2014, <https://doi.org/10.1038/nrc3711>.
- [58] F. Kruiswijk, C. F. Labuschagne, and K. H. Vousden, “p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 16, no. 7, pp. 393–405, Jul. 2015, <https://doi.org/10.1038/nrm4007>.
- [59] C. Feng, L. Zhang, X. Chang, D. Qin, and T. Zhang, “Regulation of post-translational modification of PD-L1 and advances in tumor immunotherapy,” *Front. Immunol.*, vol. 14, no. July, pp. 1–17, 2023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230135>.
- [60] A. M. Bode and Z. Dong, “Post-translational modification of p53 in tumorigenesis,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, no. 10, pp. 793–805, Oct. 2004, <https://doi.org/10.1038/nrc1455>.
- [61] A. G. de Brevern and J. Rebehmed, “Current status of PTMs structural databases: applications, limitations and prospects,” *Amino Acids*, vol. 54, no. 4, pp. 575–590, Apr. 2022, <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03119-z>.
- [62] Z. Minic et al., “Phosphoproteomic Analysis of Breast Cancer-Derived Small Extracellular Vesicles Reveals Disease-Specific Phosphorylated Enzymes,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 2, p. 408, Feb. 2022, <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020408>.













Тойм өгүүлэл

<https://doi.org/10.5564/pib.v39i1.3143>

PROCEEDINGS OF
PIB
THE INSTITUTE OF BIOLOGY

Трансляцийн дараах өөрчлөлтийн молекул механизм ба түүний зарим өвчлөлд үзүүлэх нөлөө

Дамдинбазар Долгион , Бямбажав Болортуяа , Оюунбат Номуун , Энхтуяа АРЪЯА ,
Лхагвабаатар НАМУУН , Түвшинжаргал ХАЛИУНАА , Баттулга БИНДЭРЪЯА , Болд НОМИН ,
Даваахүү ГАНГУЛГА , Цэндсүрэн ОЮУНСҮРЭН* 

Монгол Улс, Улаанбаатар хот, Шинжлэх ухааны академи, Биологийн хүрээлэн, Молекул биологийн лаборатори
*Холбоо барих зохиогч: oyunsuren@mas.ac.mn, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2428>

Хураангуй. Трансляцийн дараах өөрчлөлт (ТДӨ) нь уургийн нийлэгжлийн үед, эсвэл нийлэгжлийн дараа уургийн гол болон хажуугийн гинжинд функциональ бүлэг нэмэх замаар уургийн бүтэц болон үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг биологийн чухал үйл ажиллагааны нэг юм. Маш олон тооны ТДӨ-үүд судлагдсаар байгаа бөгөөд энэхүү тойм өгүүлэлд бид хамгийн түгээмэл арван ТДӨ-үүд болон тэдгээрийн үйл ажиллагааны талаар авч үзэв. Үүнээс гадна ТДӨ нь төрөл бүрийн өвчин, эмгэгтэй холбоотой байдгаас түгээмэл тохиолддог тархи, мэдрэлийн эмгэгүүд болон хавдрын биологийн үйл ажиллагаанд ТДӨ хэрхэн нөлөөлж байгаа талаар, түүнчлэн ТДӨ-ийн судалгааны аргууд болон мэдээллийн сангийн тухай тоймлон танилцуулав.

Түлхүүр үгс: уургийн өөрчлөлт, уураг-уургийн харилцан үйлчлэл, ТДӨ-ийн мэдээллийн сан

Хүлээн авсан 2023.10.19; хянан тохиолдуулсан 2023.10.20; зөвшөөрсөн 2023.11.01

© 2023 Зохиогчид. [CC BY-NC 4.0 лиценз](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Оршил

Уураг нь эсэд бүтцийн, зохицуулгын, зөөвөрлөлтийн гэх мэт олон чухал үүргийг гүйцэтгэдэг. Эсэд байх ихэнх уургууд нь трансляцийн дараах өөрчлөлт (ТДӨ)-ийн оролцоотойгоор өөрсдийн үйл ажиллагааг гүйцэтгэх гурван хэмжээт бүтэцтэй болдог. Хүний биед 59 төрлийн 320000 гаруй ТДӨ-үүд явагддаг [1]. ТДӨ нь уургийн шинж чанар, энзимийн идэвх болон угсралт, үйл ажиллагаа, орших хугацаа, уураг-уургийн харилцан үйлчлэл, рецепторын идэвхжил, уургийн уусах чадвар, бүтэц, байршил, тогтвортой байдал, электрофиль зэрэг олон үйл ажиллагаанд ихээхэн нөлөө үзүүлдэг [2]. Иймээс уургийн ТДӨ нь дохио дамжуулах, генийнн экспресс, ДНХ-ийн засвар, эсийн амьдрах чадвар, эсийн мөчлөгийн зохицуулалт зэрэг биологийн үйл ажиллагаанд чухал үүрэгтэй [3].

ТДӨ-ийн үед уургийн амин хүчлийн үлдэгдлийн хажуугийн гинж, эсвэл үндсэн гинжин хэлхээнд функциональ бүлгүүд нэмэгддэг. ТДӨ-

ийг үйл ажиллагаагаар нь химийн бүлгүүдийг нэмэх (метилжилт, ацетилжилт, формилжилт, карбоксилжилт), полипептид нэмэх (убихитинжилт, SUMO-жилт, недилжилт), амин хүчил болон бүтцийг өөрчлөх (расемилжилт, цитрулинжилт, изоаспарататжилт) болон нийлмэл молекулуудыг нэмэх (пальмитолжилт, глипжилт, исэлдэлт, карбонилжилт гэх мэт) гэх дөрвөн бүлэгт ангилдаг. ТДӨ нь эргэх болон үл эргэх урвал, мөн энзимийн оролцоотой болон оролцоогүйгээр явагддаг. Үл эргэх ТДӨ нь эсийн хэвийн орчинд буцан хэвдээ ороход маш хэцүү, боломжгүй байдаг [4] бол энзимийн ТДӨ нь зорилтот уурагт нэмэлт бүлгүүдийг нэмэх, эсвэл хасахын тулд тусгай энзимийн үйл ажиллагааг шаарддаг. Харин энзимийн бус ТДӨ нь эсийн орчинд явагддаг химийн урвалын үр дүнд үүсдэг бөгөөд энэ нь аяндаа явагддаг процесс юм. Маш олон тооны ТДӨ-үүд судлагдсаар байгаа ба тэдгээрээс хамгийн их судлагдсан нь фосфоржилт, ацетилжилт болон убихитинжилтийн процессууд юм. ТДӨ-ийн зохицуулалт алдагдах нь эсийн хэвийн

үйл ажиллагааг алдагдуулдаг тул зарим тохиолдолд өвчин, эмгэгийн шалтгаан болж, өвчний тархалт хүндрэлийг нэмэгдүүлэх эрсдэлийг бий болгодог. Тиймээс ТДӨ-ийг оношилгооны биомаркер болон эмчилгээний зориулалтаар ашиглах боломжтой. ТДӨ-өөс хамааралтай өвчин эмгэг үүсэх явцыг судалсан судалгаануудын үр дүнд ихэвчлэн убихитинжилт, пренилжилт, гликозилжилт, пальмитолжилт, SU-MO-жилтийн зохицуулга алдагдсанаас үүдэн өвчлөл үүссэн тохиолдол ихээр бүртгэгджээ. Иймд тухайн өвчлөлд зорилтот эмчилгээг боловсруулахын тулд ТДӨ-үүд ба тэдгээрийн уургийн үйл ажиллагаанд үзүүлэх нөлөөг ойлгож, судлах нь чухал юм. Энэхүү тойм өгүүлэлд бид хамгийн түгээмэл арван ТДӨ болон ТДӨ-өөр өдөөгдөх өвчлөл ба тэдгээрийн молекул механизм, үйл ажиллагаа болон ТДӨ-ийн сүүлийн үеийн судалгааны аргууд, мэдээллийн сангийн талаар тоймлон хүргэв.

Фосфоржилт

Энэхүү өөрчлөлт нь уургийн нийлэгжилт, эсийн хуваагдал, дохио дамжуулалт, эсийн өсөлт, шилжилт хөдөлгөөн, апоптоз, эс хоорондын харилцаа, ялгаран хөгжил, бодисын солилцоо, хөгшрөлт зэрэг эсийн бүхий л үндсэн үйл явцад нөлөөлдөг [5]. Эукариот эсийн уургийн 30-50% хувь нь фосфорждог [6] ба энэхүү түгээмэл өөрчлөлт нь эукариот уургийн киназа гэх бүлэг энзимийн тусламжтай явагддаг [7]. Тус киназууд нь гурван фосфорт аденозин (ГФА)-ы фосфатын бүлгүүдийг (PO_4) уураг дахь тодорхой амин хүчлүүдийн үлдэгдэлд холбодог [8]. Улмаар зорилтот уургийн бүтцийн өөрчлөлтийг өдөөж, тэдгээрийн идэвхжих, идэвхгүй болох эсэхийг, эсвэл тухайн уургийн функциональ өөрчлөлтийг зохицуулдаг [9]. Харин эсрэгээр, дефосфоржилт гэж нэрлэгддэг фосфатын бүлгийг амин хүчлээс салгах урвуу урвал нь янз бүрийн фосфатазын тусламжтай явагддаг [10]. Фосфоржилт нь ихэвчлэн серин, треонин ба тирозин амин хүчлийн үлдэгдэлд 11.2:2.5:1 харьцаатайгаар явагддаг [11] ч зөвхөн эдгээр үлдэгдлээр хязгаарлагдахгүй бөгөөд киназа нь цистейн, лизин, аргенин, аспарагин, глутамин амин хүчлүүдийн хажуугийн бүлгүүдийг ч өөрчлөх боломжтой [12].

Ацетилжилт

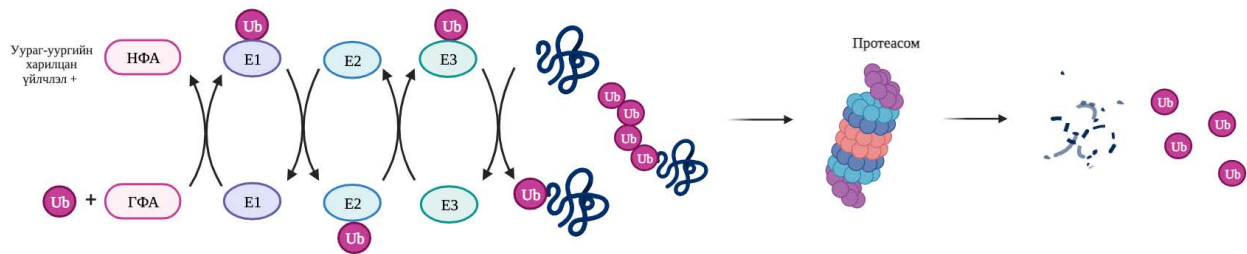
Лизин ацетилтрансфераза ба гистон ацетилтрансфераза зэрэг ацетилтрансфераза энзимийн тусламжтай явагддаг өөрчлөлт болох ацетилжилт нь ацетил бүлгүүдийг ($-CH_3CO$) уураг руу шилжүүлэх үйл явц юм. Энэхүү урвалд эс дэх Ацетил-коэнзим А нь ацетил донор болох ба ацетил бүлгүүд нь уургийн N-терминалын α -амин бүлэг,

эсвэл лизин амин хүчлийн үлдэгдлийн ϵ -амино бүлэгт трансляцийн өмнө болон дараа холбогддог [13]. Одоогийн байдлаар ацетилжилтийн дараах гурван хэлбэр мэдэгдээд байна [14]. N α -ацетилжилт нь N-терминал амин хүчлийн α -амин бүлэгт ацетил бүлгийг үл эргэх байдлаар нэмдэг бөгөөд энэ нь хүний нийт уургийн 85 орчим хувийг өөрчилдөг [15]. N ϵ -ацетилжилт нь лизин амин хүчлийн үлдэгдлийн ϵ -амин бүлэгт ацетил бүлгийг эргэх байдлаар нэмдэг [16]. Харин O-ацетилжилт нь тирозин, серин, треонин амин хүчлийн үлдэгдлийн гидроксил бүлэгт ацетил бүлгийг холбодог [17]. Ацетилжилт нь лизин болон бусад амин хүчлийн үлдэгдэлд голчлон тохиолддог бөгөөд түүийг гистоны болон гистоны бус уургийн ацетилжилт гэж ангилдаг. Гистоны бус уургийн ацетилжилт нь генийн транскрипц, ДНХ-ийн засвар, эсийн хуваагдал, дохио дамжуулалт, уургийн фолдинг, аутофаг, бодисын солилцоонд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [18]. Ацетилжилт нь бусад ТДӨ-үүд, уураг-уургийн харилцан үйлчлэл болон уураг-ДНХ-ийн харилцан үйлчлэлтэй хавсран уургийн тогтвортой байдал, энзимийн идэвхжил, эсийн доторх байршлыг зохицуулах зэрэг олон замаар уургийн үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг [19].

Убихитинжилт

Убихитин нь хүн, амьтан, ургамал, мөөг зэрэг эукариот эсүүдэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг уураг юм. Убихитин нь зорилтот уургийн холбогдох домайн бүхий рецепторуудад моно- эсвэл полиубихитиний хэлбэрээр холбогддог. Убихитины долоон лизиний (K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63) үлдэгдэл нь изопептид холбоот гинж үүсэхэд оролцдог чухал шинж чанартай байдаг. Эсийн энзимүүд нь амин төгсгөл (N-терминал метионин; M1) эсвэл убихитины лизиний долоон үлдэгдлийн нэгээр, өөр дэд нэгжийн C төгсгөлийн аль нэгийг ашиглан убихитины молекулуудыг хооронд нь холбодог [10], [20]. Убихитин нь зорилтот уурагтай гурван өөр ангиллын энзимээр холбогддог: убихитин идэвхжүүлэгч энзимүүд (E1), убихитин холбогч энзимүүд (E2), убихитин лигаза (E3). Эхлээд убихитины молекул нь ГФА-аас хамааралтай урвалаар E1 энзимээр идэвхжин E2 энзимээр уурагт холбогддог ба дараа нь E3 убихитин лигаза нь тэдгээрийг тус тусын зорилтууд руу шилжүүлдэг [20], [21] (1-р зураг).

Уургийн убихитинжилтын процесс нь уургийн задрал, дохио дамжуулах, ДНХ-ийн засвар, эсийн мөчлөгийн явц зэрэг эсийн янз бүрийн үйл явцыг зохицуулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [22]. Деубихитиназа гэж нэрлэгддэг зарим тусгай уураг нь субстрат уургуудаас убихитиныг салгах чадвартай байдаг [10]. Убихитины урвалын замын



1-р зураг. Убихитин-протеасомын систем. E1 энзим нь ГФА-ыг ашиглан чөлөөт убихитиний молекулуудыг (Ub) идэвхжүүлснээр үйл ажиллагаа эхэлнэ. Идэвхжсэн убихитин нь холбох үүрэг гүйцэтгэдэг E2 руу шилжиж, E3 нь зорилтот уургийг тодорхойлж, түүнд убихитинийг холбож, полиубихитиний гинжийг үүсгэдэг. 26S протеасом нь убихитинжсэн уургийг таньж задалдаг.

үйл ажиллагааны доголдол, ялангуяа убихитинжилт болон деубихитинжилт процессын үед үүсэх алдаа нь эсийн гомеостазт чухал нөлөө үзүүлдэг төдийгүй олон төрлийн өвчний эмгэг жамд нөлөөлдөг.

Метилжилт

Уургийн метилжилт нь лизин, арганин зэрэг тодорхой амин хүчлийн үлдэгдэлд метилийн бүлэг (-CH₃) нэмдэг ТДӨ юм [23]. Сүүлийн арван жилийн судалгаагаар гистоны уургууд болон бусад транскрипцийг зохицуулдаг уургуудын метилжилт (моно-, ди- эсвэл триметилжих) зэрэг олон ТДӨ-үүдийг илрүүлсэн. Эдгээр өөрчлөлтүүдэд уургийн метилтрансфераза энзим нь катализатор болдог. Уургийн арганин метилтрансфераза болон гистон лизин метилтрансфераза зэрэг сүүлийн үеийн нээлтүүд энэ салбарын олны анхаарлыг ихэд татаж байна [10], [24]. Энэхүү өөрчлөлт нь уургийн бүтэц, үйл ажиллагаа, уургийн зохицуулалтад нөлөөлж, эцэст нь эсийн төрөл бүрийн үйл ажиллагаанд өөрчлөлт оруулдаг. Метилтрансфераза нь өвчлөлд олон төрлөөр нөлөөлдөг ба ялангуяа эпигенетик зохицуулалт, РНХ-ийн өөрчлөлт, уураг, жижиг молекул, липидийн ТДӨ-ийн үйл явц зэрэгт үүрэг гүйцэтгэдэг. Түүнчлэн уургийн метилжилтийн зохицуулалтыг саармагжуулах нь хүний олон өвчин эмгэг үүсэхтэй холбоотой байдаг [23].

Пренилжилт

Пренилжилт нь ихэнх тохиолдолд цитозилд явагддаг. Пренилжилтэнд дараах гурван гол энзим чухал үүрэгтэй, үүнд: фарнезил трансфераза (FTase), Геранилгеранил трансфераза I (GGTase-I) ба геранилгеранил трансфераза II (GGTase-II or RabGGTase) [25], [26]. Тус процесс нь уургийн C төгсгөлийн ойролцоох хадгалагдсан цистейн болох СААХ (С нь цистейн, АА нь алифатик амин хүчил,

Х бол ялгаатай амин хүчил) мотивтой фарнезил (15 нүүрстөрөгчтэй), эсвэл геранилгеранил (20 нүүрстөрөгчтэй) изопреноидуудыг ковалентийн үл эргэх холбоогоор холбож фарнезил пирофосфат (FPP) болон геранилгеранил (GGPP)-ийг субстрат болгон ашигладаг [27]. Пренилжих процесс нь эсийн дэд байрлал, уураг-уургийн харилцан үйлчлэл, уургийн үйл ажиллагаанд шууд нөлөөлдөг ба уураг-мембраны холбогдолт, эсийн дохио дамжуулалт болон бусад биологийн олон үйл ажиллагаанд зайлшгүй шаардлагатай юм. Прогериа, Альцгеймерийн өвчин, хорт хавдар, ясны өвчин, халдварт өвчин, зүрх судасны болон тархи, судасны өвчин зэрэг хэд хэдэн эмгэгийн үед пренилжилт дарангуйлагдаж, зохицуулалт алдагдсан байдаг [28].

Сульфатжилт

Тирозин сульфатжилт нь 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатын сульфатыг пептидил тирозины үлдэгдэлд холбож тирозин О4-сульфатын эфир үүсгэдэг [29]. Тус урвалын катализатор нь мембрантай холбогдсон энзим болох тирозилпротейн сульфотрансфераза (TPST 1, 2) ба транс-гольджийн аппарат дотор тодорхой уургийн биоидэвхийг нэмэгдүүлж, бусад уурагтай харилцан үйлчлэх чадварыг сайжруулахад чухал ач холбогдолтой байдаг. TPST 1, 2 нь идэвхэжсэн сульфатыг зөөвөрлөх үүрэгтэй ба гормон, нейротрансмиттер, нүүрс ус зэрэг молекулуудын тирозин амин хүчлийн үлдэгдлийг хувиргахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Тус энзимийн үйл ажиллагаа нь амьтан дээр ихээр судлагдсан байдаг ба сульфатжсан уургийн ихэнх нь үрэвсэл, гомеостаз, дархлаанд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг гэж үздэг [30], [31].

Гликозилжилт

Гликозилжилт нь уургийн хамгийн цогц ТДӨ-

үүдийн нэг юм [10]. Гликаныуд нь уураг, липидтэй ковалентын холбоогоор холбогддог сахаридууд бөгөөд биологийн систем дэх масс болон бүтцийн олон янз байдлын чухал үүргийг гүйцэтгэдэг. Ихэнх олон янзын нарийн бүтэцтэй гликаныуд нь эс болон түүнээс ялгарч буй уургийн гадаргуу дээр байрладаг [32]. Гликозилжилт нь эукариот эсүүдэд голчлон эндоплазмын торлог болон гольджийн аппарат дотор явагдана. Харин эсрэгээр прокариот эсийн гликозилжилт нь ихэвчлэн эсийн мембран, эсвэл периплазмын хөндий гэх мэт эсийн өөр, өөр байршилд явагдах бөгөөд прокариот эсийн өвөрмөц хэрэгцээнд тохирсон тодорхой механизмуудаараа онцлогтой [10], [33]. Энэхүү өөрчлөлт нь гликозилтрансфераза болон гликозидаза энзимийн үйл ажиллагааны дүнд явагдах ба энэ урвалаар сахар эсвэл гликаныудыг тодорхой уургийн үлдэгдэлтэй ковалент холбоогоор холбодог [34]. Тухайн урвалын нэг хэсэг болох гликозилтрансфераза энзим нь уураг, липопротейны серин, треонин, аспарагин, триптофаны үлдэгдэлд үйлчилнэ [35]. Мөн тодорхой амин хүчлийн үлдэгдэлд үндэслэн гликозилжилтийг N-гликозилжилт, O-гликозилжилт, C-гликозилжилт, S-гликозилжилт, фосфогликозилжилт болон глипиаци (GPI-anchored) гэсэн зургаан өөр ангилалд системтэйгээр ангилдаг. Эдгээрээс уургийн гликозилжилтийн хоёр үндсэн хэлбэр нь N-гликозилжилт ба O-гликозилжилт бөгөөд уургийн хэлбэржилт, үйл ажиллагааг хангахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [34]. Гликозилжилт нь эсийн хуваагдал, ялгаран хөгжих үйл явц болон эс гадаад орчны өдөөлтөд өгөх хариу урвалд чухал зуучлагчийн үүргийг гүйцэтгэдэг.

SUMO-жилт

SUMO-жилт нь SUMO (Small Ubiquitin-like Modifiers) гэгдэх жижиг хувиргагч уургийг бусад уургийн лизин амин хүчлийн үлдэгдэлд ковалентын холбоогоор холбох үйл явц [36] бөгөөд энэ нь эсийн цитоплазм болон бөөмд явагддаг. SUMO уураг нь эукариот организмын эсэд түгээмэл агуулагддаг жижиг уургийн бүлэг [29] бөгөөд одоогоор эукариот организмд SUMO1-ээс SUMO5 хүртэлх таван өөр SUMO уураг тодорхойлогдоод байна [37]. SUMO уураг нь убихитин төст уургийн бүлэгт багтах ба тэдгээрийн гурван хэмжээст бүтэц нь гайхалтай ижил бүтэцтэйгээс гадна $\beta\beta\beta\beta\beta$ бүтцийг агуулах бөгөөд давхар-глицин C-терминал мотиф агуулдаг. Гэсэн хэдий ч энэхүү уураг нь амин хүчлийн дараалал, гадаргуугийн цэнэгийн хуваарилалтын хувьд убихитинтэй харьцуулахад ихээхэн ялгаатай. Убихитинжилттэй адил SUMO-жилтын үйл явцад SU-MO-идэвхжүүлэгч энзим (E1), SUMO-холбогч энзим (E2), SUMO-лигаза энзим (E3) зэрэг чухал энзимүүд

оролцоно. Эдгээр энзимүүд нь бусад уургийн тодорхой лизиний үлдэгдэлтэй SUMO уургийг ковалентын холбоогоор холбож, улмаар урвалыг хурдасгадаг. SUMO-жилт нь уургийн нийлэгжил, тогтвортой байдал, үйл ажиллагааг зохицуулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд эсийн амин чухал үйл ажиллагаанд оролцдог. Тэдгээр нь уураг-уургийн харилцан үйлчлэл, эсийн доторх байрлал, ДНХ-ийн засварын механизм, нуклеоцитоплазмын тээвэрлэлт, транскрипцийн факторуудын идэвхжилт, апоптозын зохицуулалт, эсийн мөчлөгийн явц, генийнн транскрипцийн зохицуулалт зэрэг болно [38].

Пальмитолжилт

Пальмитолжилт нь уураг, ялангуяа мембраны уураг дахь пальмитины хүчил ба цистейны үлдэгдэл хооронд тиоэфирийн холбоо үүсгэх үйл явц юм. Энэ нь S-ацилжилт хэмээн нэрлэгддэг тосны хүчлийн хувирлын нэг хэлбэр бөгөөд 16 нүүрстөрөгчт пальмитины хүчил нь нэг буюу хэд хэдэн цистейнтэй ковалент тиоэфирийн холбоогоор холбогддог. Гадаргуугийн олон рецепторууд болон дохио дамжуулах уургийн хэвийн үйл ажиллагаа нь мембраны липид дэх байрлалаас хамаардаг [39], [40] тул энэ нь уураг-мембраны холбогдох чадварыг сайжруулж уургийн байршил, үйл ажиллагаа, тогтвортой байдал, бүтэц, эсийн бусад эффекторуудтай харилцан үйлчлэлийг сайжруулан эсийн физиологийн төрөл бүрийн үйл ажиллагааг зохицуулдаг [40], [41]. Пальмитолжилт нь эргэх урвал бөгөөд түүний динамик шинж нь миристорьжилт, пренилжилт гэх мэт бусад липидийн хувирлаас ялгарах гол онцлог юм [41]. Пальмитолтрансфераза энзимүүд нь уургийн пальмитолжилтийн катализатор болдог [42]. Рибосомууд болон мембраны уургууд дээр нийлэгждэг олон төрлийн S-пальмитолжилсон уургууд байдаг ба тэдгээр уургуудын зарим нь эцсийн бүтцээ олж авахын тулд өөр, өөр липидийн тусламжтайгаар олон хувирлыг дамжих шаардлагатай байдаг [43].

Миристорьжилт

N-глицин миристорьжилт нь N-миристорьтрансфераза энзимийн тусламжтайгаар 14 нүүрстөрөгчт миристорь тосны хүчлийн ацил бүлгийг уургийн N-терминал байрлал дахь глицин амин хүчлийн үлдэгдэлд холбодог процесс юм. Уургийн N-миристорьжилт нь дохио дамжуулах, хавдар үүсэх зэрэг төрөл бүрийн биологийн үйл ажиллагаанд чухал нөлөөтэй [44]. N-миристорьжсон уургуудыг гүйцэтгэх үүргээр нь дохио дамжуулах, апоптозид оролцох, бүтцийн хэмээн ангилдаг. Трансляцийн үед зорилтот уургаас

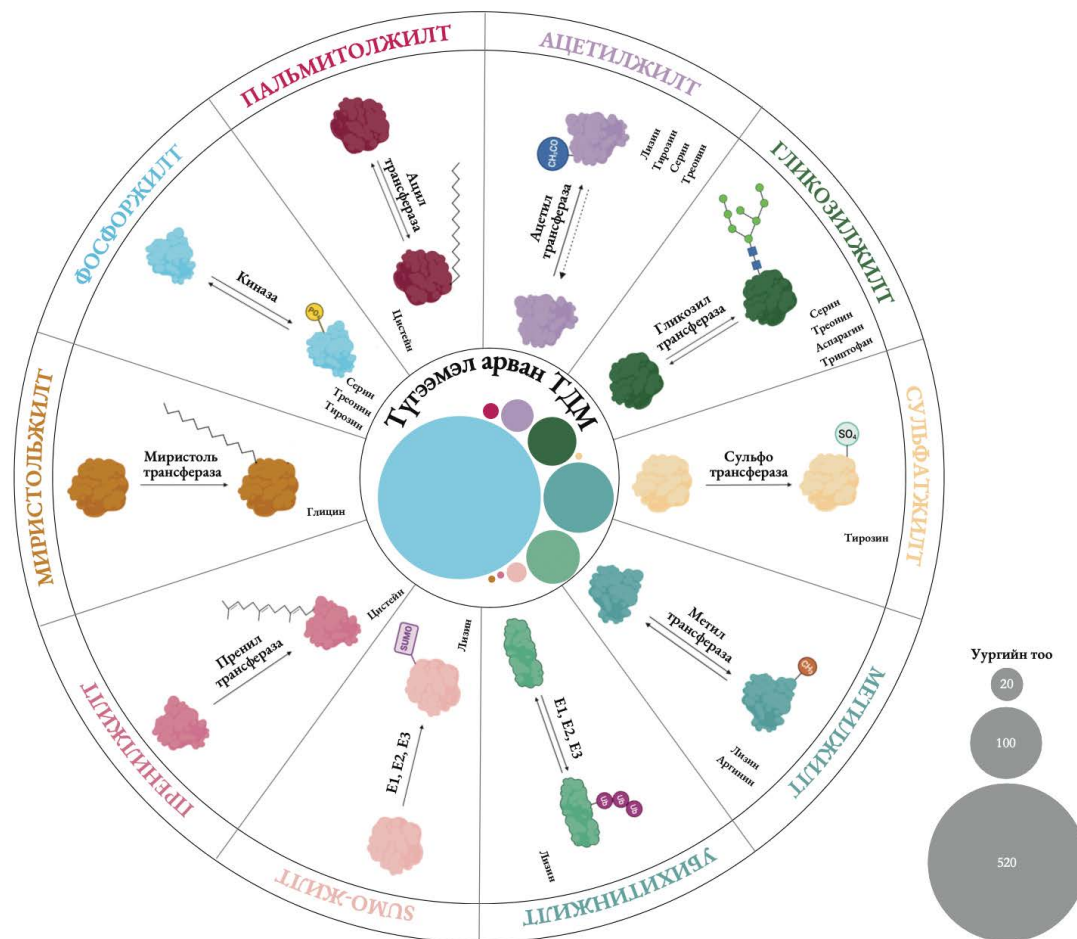
метионин амин хүчлийн үлдэгдэл салсны дараа N-глицин миристорьжилт явагдах боломжтой болно. Харин зарим уургууд нь трансляцийн дараах үед миристорьждог ба про-апоптозын уургийн глицин амин хүчлийн үлдэгдэл нь каспазын задралын нөлөөгөөр миристорьжиж болдог. Энэхүү хувирал нь уургуудыг тодорхой эсийн байрлал руу чиглүүлэх, бусад уураг болон эсийн мембрантай харилцан үйлчлэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [45].

Өвчлөл дэх ТДӨ-ийн үүрэг, тэдгээрийн эмнэл зүйн үр нөлөө

ТДӨ-өөс шалтгаалсан уургийн үйл ажиллагааны алдагдал нь хүний төрөл бүрийн өвчинд ихээхэн нөлөөлдөг. Хи нарын 2018 онд боловсруулсан ТДӨ-өөс хамааралтай хүний өвчлөлийн мэдээллийн сан нь олон төрлийн өвчин эмгэгтэй уургийн ТДӨ

хэрхэн холбогдож байгаа талаар судлахыг зорьсон судлаач болон эмч нарт зориулагдсан томоохон өгөгдлийн сан юм. Энэ нь өвчний молекул механизм, эмчилгээний боломжит шинэ хувилбар тэдгээрийн талаарх ойлголт, уураг болон өвчний харилцан холбоо, тэдгээрийн өвчний тархалтад хэрхэн нөлөөлж байгаа талаар судлах боломжийг олгодог [46]. Уг санд 23 төрлийн ТДӨ, 275 өвчний 749 уурагт 1950 ТДӨ-өвчний холбоо бүхий мэдээлэл байдгаас фосфоржилтийн процесс нь хамгийн түгээмэл буюу өвчлөлтэй хамааралтай 527 уураг байна (**2-р зураг**). Нийт ТДӨ-ийн үйл ажиллагааны алдагдалтай холбоотой 275 орчим өвчлөлөөс мэдрэлийн эмгэг (Альцгеймер, Паркинсон, Хантингтон) болон хорт хавдар хамгийн түгээмэл байдаг.

Эдгээр ТДӨ-ийн үйл ажиллагааны алдагдал нь дохио дамжуулах, ДНХ-ийн засвар, апоптоз,



2-р зураг. Хамгийн түгээмэл арван ТДӨ-ийн молекул механизм ба тэдгээрээс гаралтай өвчлөлийн харьцуулалт. ТДӨ-үүд болон өвчлөлд тэмдэглэгдсэн уургийн тоог илэрхийлсэн тойргийг тус тус ижил өнгөөр дүрслэсэн ба саарал тойрог нь өвчлөл үүсгэж буй уургийн тоог илэрхийлнэ.

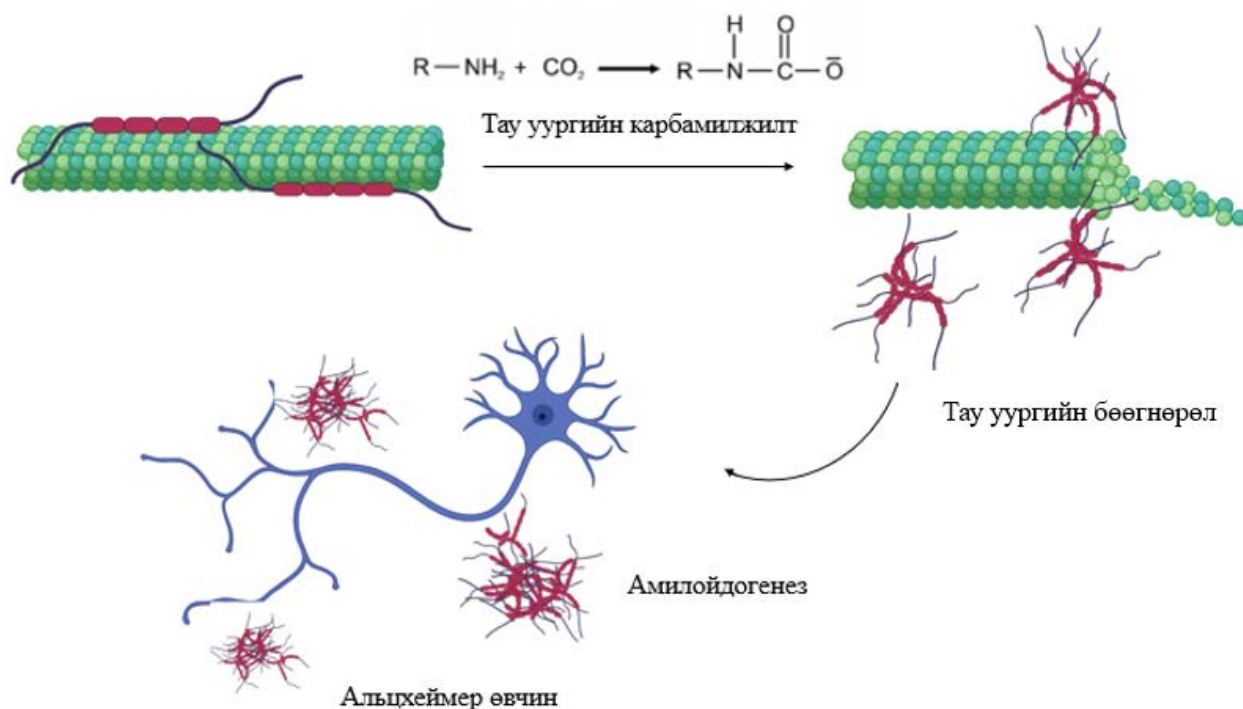
репликацийг хянах зэрэг эсийн үйл ажиллагаанд ихээхэн нөлөөлдөг [10]. Энэ хүрээнд хэвийн бус ТДӨ-өөр өдөөгдсөн мэдрэлийн эмгэг болон хорт хавдар, тэдгээрийн молекул механизм ба үр нөлөөний талаар дараах байдлаар авч үзэв.

Мэдрэлийн гаралтай өвчлөлүүд

Зарим тохиолдолд ТДӨ-ийн нөлөөгөөр уургийн бөөгнөрөл бий болж, тэдгээр нь мэдрэлийн эс хоорондын зайд хуримтлагдсанаар мэдрэл дамжих замд саад учруулж, улмаар төрөл бүрийн мэдрэлийн гаралтай өвчлөл (МГӨ) үүсэх шалтгаан болдог [47], [48]. Уураг нь өөрийн гурав болон дөрөвдөгч бүтцэд өөрчлөгдөх буруу нугалрах, нугалрахгүй байх, эсвэл төрөл бүрийн функциональ бүлгүүд холбогдох зэргээр өөрийн үндсэн бүтцээс гажуудан үйл ажиллагааны идэвхгүй хэлбэрт орсноор хэвийн бус уургийн бөөгнөрлийг үүсгэдэг. Тэдгээр хэвийн бус уургууд нь гидрофоб хэсгээ гадагш гаргаснаар уургийн бөөгнөрөлийн хуримтлал ихээр үүсдэг. МГӨ-үүдийн сүүлийн үеийн судалгаагаар 50 гаруй ТДӨ бүртгэгджээ. Тухайлбал, Альцхаймерийн үед их хөгшрөлтийн товруу гэж нэрлэгдэх их хэмжээний уургийн бөөгнөрөл мэдрэлийн эс хооронд хуримтлагдаж сигнал дамжих замыг саатуулдаг.

Альцхаймерийн үед ихэвчлэн тау болон β-амилоид уургийн бөөгнөрөл хамгийн их тохиолддог. Эрүүл фенотипэд тау уураг нь микротубулиний үүсэлт болон тогтвортой байдлыг дэмждэг ба улмаар мэдрэлийн эсийн аксоны бүтцийг хэвийн байлгаж мэдрэл дамжих хэвийн үйл ажиллагаанд чухал үүрэгтэй оролцдог. Гэвч альцхаймерийн үед тау уураг нь хэд хэдэн хэвийн бус ТДӨ-д өртдөг. Тухайлбал, тау уургийн лизиний үлдэгдэлд карбамоил (-CONH₂) бүлэг холбогдсоноор тау уураг карбомилжин уургийн бөөгнөрөл үүсч эс хоорондын зайд хуримтлагдана (**3-р зураг**). Мөн тау уургийн гликолизжилт нь цагариг аденозин монофосфатын хамааралт уургийн киназагийн тусламжтай явагдах хэт фосфоржилтийг өдөөж, улмаар альцхаймерийн үед тау уургийн бөөгнөрөлийг үүсгэдэг. Эдгээрээс гадна альцхаймертай өвчтөнүүдэд тау уургийн хэвийн бус фосфоржилт, ацетилжилт, убихитинжилт, богиносолт зэрэг хэд хэдэн өөрчлөлтүүд ажиглагддаг [49], [50]. ТДӨ-ийн механизм болон учир шалтгааныг судлах нь ТДӨ-өөс шалтгаалсан өвчнийг эрт илрүүлэх болон эмчилгээний арга зүйг боловсруулахаас гадна, өвчний суурь шалтгаанд чиглэсэн байгалийн болон синтетик эмийг хөгжүүлэхэд чухал ач холбогдолтой.

Энзимийн оролцоогүй хэвийн бус ТДӨ-үүд



3-р зураг. Тау уургийн бөөгнөрөлөөр үүсэх мэдрэлийн саатал. Тау уураг карбомилжсэн тохиолдолд уургийн бүтэц, үйл ажиллагаа алдагдана. Уг уургийн хэвийн бус үйл ажиллагааны улмаас микротубулиний тогтвортой байдал алдагдаж, мэдрэлийн эс үйл ажиллагаагаа явуулах боломжгүй болдог. Карбомилжилт нь цианитийн ионын хуримтлал (мочевин, болон бусад эх үүсвэрүүдээс үүсэж болно) эсвэл pH өндөртэй нөхцөлд аяндаа явагддаг процесс юм.

нь тухайн эсийн хүрээлэн буй орчны химийн өөрчлөлтүүдээс шалтгаалан үүсдэг. Тухайлбал, карбомилжилт нь эс дэх рН өөрчлөлт болон изоцианий хүчлийн хуримтлалын улмаас үүсдэг байна. Харин зарим тохиолдолд насжилт нь энзимийн оролцоогүй хэвийн бус ТДӨ-үүдийг өдөөж болдог. Үүнд хэвийн бус фосфоржилтийн улмаас үүсэх мэдрэлийн эсийн апоптоз болон цитрулинжилтаар өдөөгдөх мэдрэлийн эсийн үхэл зэрэг нь орчны исэлдэлтийн стрессээс үүсэлтэй байдаг. Мөн ДНХ-ийн гэмтэл болон мутаци нь зарим тохиолдолд хэвийн бус ТДӨ-ийг өдөөдөг [51].

Эсэд уургийн хэвийн үйл ажиллагааг хангах, хэвийн бүтцийг засварлах зорилгоор шаперон, убихитин-протеасом (УПС), аутофаг-лизосом системүүд ажиллаж байдаг. Шаперонууд нь уургийн бөөгнөрлийн эсрэг ажиллах бөгөөд буруу нугаларсан хэсгийн алдааг засдаг. Хэрэв шаперонууд үүргээ гүйцэтгэж чадаагүй бол УПС идэвхжин убихитин Е3 лигазын тусламжтайгаар буруу бүтэцтэй уургуудад убихитинийг холбосноор тухайн уургийг протеасом танин задалдаг [52]. Харин УПС алдагдсан тохиолдолд аутофаг-лизосом систем идэвхжин хүчиллэг орчинд лизосом уургийн бөөгнөрлийг танин задалдаг [53]. Зарим тохиолдолд ТДӨ-өөс үл хамааран тэдгээр системийн гэмтлийн улмаас МГӨ-үүд үүсэж болдог. Тухайлбал, Е3 лигазын нийлэгжил багасах нь УПС алдагдаж, нэгэнт үүссэн уургийн бөөгнөрлийг задалж чадахгүй болж уургийн бөөгнөрөл үүсэж, Амиотрофын хажуугийн склерозын бас нэгэн шалтгаан болдог.

МГӨ-ий эмчилгээнд ТДӨ-ийн энзимүүдэд чиглэсэн байгалийн болон синтетик нэгдлүүдийн судалгаа ихээр хийгдэж байна. Тэдгээр нэгдлүүд нь ТДӨ-ийн энзимийг дарангуйлах эсвэл идэвхжүүлэх гэх мэтээр энзим бүрд өвөрмөцөөр үйлчилж болно. Тухайлбал, 6-гидроксидопамин, SAR502250, куркумин зэрэг нь альцхаймерийн үед гликоген синтаза киназа 3β энзимийн идэвхийг дарангуйлах замаар тау уургийг бөөгнөрөхөөс сэргийлдэг. Харин 2-бромопалмитат болон серуленин нь пальмитолжсон β-амилоидын хэмжээг бууруулдаг ч, эсийн өөх тосны солилцоонд сөргөөр нөлөөлдөг. Мөн ацилкоэнзим А нь холестерол ацилтрансферазагийн ингибитор бөгөөд чөлөөт холестеролийг ихээр үүсгэж пальмитолжсон β-амилоидын хэмжээг бууруулдаг [54]. ТДӨ-ийн энзимүүд ч эмчилгээнд өргөнөөр ашиглагддаг. Ихэнх МГӨ нь уургийн бөөгнөрлөөс шалтгаалж үүсдэг хэдий ч уургийн хэвийн үйл ажиллагаа, бүтцийг засварлах үүрэгтэй системүүдийн үйл ажиллагаа алдагдсанаас болж үүсэх тохиолдол ч байдаг. Тиймээс өвчнийг олон талаас нь нарийвчлан үзэж оношлох нь эмчилгээг үр дүнтэй болгох хамгийн чухал алхам юм.

Хавдар

ТДӨ-ийг “унтраалгатай” зүйрлэж болно. Өөрөөр хэлбэл, зарим тохиолдолд эс идэвхгүй эсвэл идэвхтэй байх эсэхийг ТДӨ зохицуулдаг. Харин ТДӨ-үүд нь хавдрын эсүүдэд байнгын “асаалттай” байх дохиог өгч, эсийн хяналтгүй хуваагдал, өсөлтийг үүсгэдэг. Онкоген идэвхжих, эсвэл хавдар дарангуйлагч генүүдийн идэвх алдагдсанаар эсийн хуваагдал, мөчлөг, өсөлт зэрэг үйл явцад оролцдог чухал уургуудын хэвийн ТДӨ-ийн зохицуулга алдагдаж, хавдрын эсийн өсөлт тасралтгүй үргэлжилдэг. Улмаар энэ нь хорт хавдрын эсүүдийн хэвийн бус, хяналтгүй тархалтад хүргэдэг [55]. ТДӨ нь эсийн сигнал дамжуулах замын олон чухал үйл ажиллагаанд зайлшгүй шаардлагатай бөгөөд энэ нь хорт хавдрын хөгжил, даамжрах механизмыг ойлгох бүрэлдэхүүн хэсэг болдог. Мөн ТДӨ нь хорт хавдар хэрхэн үүсэж, хөгжиж, дархлааны системээс зайлсхийж, эмчилгээнд хэрхэн хариу үйлдэл үзүүлж байгаад ихээхэн нөлөөлдөг [56].

Олон судалгаагаар элэгний хорт хавдрын эмчилгээнд ТДӨ-ийг зорилтот эмчилгээ болгон ашиглах боломжтойг харуулсан байдаг. Байгалийн нэгдэл болох спермин нь үр хөврөлийн хөгжлийн явцад эсийн тархалт, ялгаран хөгжил, шилжилт хөдөлгөөнийг зохицуулж, эсийн гомеостазад оролцдог уураг болох β-катениныг идэвхжүүлдэг. Энэхүү идэвхжүүлэлт нь STT3A гэх N-гликозилтрансферазагийн транскрипцийг идэвхжүүлэн программчлагдсан үхлийн лиганд 1 (PD-L1)-ийг гликозилжүүлэх замаар түүний тогтвортой байдлыг дэмжих тул хавдрын эмчилгээнд ашиглагддаг. Элэгний хорт хавдрын эмчилгээнд хэрэглэдэг сорафениб болон түүнтэй төст эмүүд нь олон төрлийн уургийн гликозилжилтэнд нөлөөлдөг. Транскрипцийн фактор p53 нь апоптоз, хөгшрөлт, эсийн мөчлөгийн саатал, ДНХ-ийн засвар, хавдрын микро орчин, аутофаги, хавдрын үсэрхийлэлд оролцдог 3 000 хүртэлх тооны генийн нийлэгжлийг зохицуулдаг [57]. Харин p53 уургийн өөрийн үйл ажиллагаа нь 50 гаруй ТДӨ-өөр зохицуулагддаг [58].

Тэдгээрээс убихитинжилт, фосфоржилт, ацетилжилт нь p53-ийн эсийн гомеостазыг хадгалах, стресс, гэмтэлд хариу үйлдэл үзүүлэх үүргийг зохицуулах хамгийн чухал бөгөөд нөлөө бүхий механизмууд юм [59].

Иймээс хорт хавдар үүсэх шалтгаан болж буй ТДӨ-үүдийг судалж, эмчилгээний үр дүн, нөлөөг нэмэгдүүлэх боломжийг нарийвчлан тогтоох шаардлагатай байна [60].

ТДӨ-ийг илрүүлэх аргууд болон мэдээллийн сан

Эдманы задрал, нимгэн үеийн хроматографи,

энзим холбоот эсрэгбиеийн урвал (ELISA), вестерн блоттинг зэрэг харьцангуй үр ашиг багатай аргуудыг ТДӨ-ийг илрүүлэхэд ашигладаг байсан. Харин сүүлийн үед ТДӨ-ийг мэдрэг чанар өндөртэй масс спектрометрээр илрүүлэх болсон ба энэ нь протеомиксийн салбарт хувьслыг авчирч мэдээллийн сан эрчимтэй баяжсан гэж үздэг. Уургийн бүтэц, үйл ажиллагаа, хэрэглээний талаар нарийн, өргөн цар хүрээтэй судлах боломжийг олгож буй хэд хэдэн түгээмэл хэрэглэгддэг ТДӨ-ийн мэдээллийн сангууд байдаг [61].

Тухайлбал: Хамгийн өргөн тархсан мэдээллийн сангийн нэг болох dbPTM (дараах холбоосоор орох боломжтой: <http://dbptm.mbc.nctu.edu.tw>) нь ТДӨ-үүдийг ангилан төрөлжүүлж уурагтай холбогдох байршил, молекул, зохицуулгын талаар дэлгэрэнгүй мэдээллийг агуулдаг. PRoteIn Structure MOdification Database (PRISMOID) нь үнэгүй нэвтрэх боломжтой уургийн гурван хэмжээст бүтцийн мэдээллийн сан бөгөөд ТДӨ-ийн бүтцийн үр нөлөөг судлах сонирхолтой судлаачдад зориулсан эх сурвалж юм (дараах холбоосоор орох боломжтой: <http://prismoid.erc.monash.edu>).

DisGeNET мэдээллийн сан уургийн хэвийн бус өөрчлөлтүүд нь зарим өвчлөлтэй хэрхэн холбогддог талаарх мэдээллийг агуулдаг. Миник нар, (2022) фосфоржсон уургууд болон тэдгээрийн эмнэлзүйн хамаарлыг тогтоохын тулд DisGeNET мэдээллийн санг ашиглажээ. Судалгааны багийнхан хөхний хавдрын шугаман эсүүд дэх фосфоржсон уургуудыг илрүүлэхэд MCF7 эсэд (үсэрхийллийн эсийн шугам) 137 фосфоржсон уураг, MDA-MB-231 эсэд (хоргүй хавдрын эсийн шугам) 161 фосфоржсон уураг нь өвчлөлтэй холбоотой хэмээн бүртгэгдсэн байв. Тэдгээрээс фосфоржсон ACLY, SIRT1, SIRT6 энзимийн идэвх MDA-MB-231-ээс гаралтай эсийн гаднах цэврүүнүүдэд ихээхэн өндөр байв. Тиймээс эдгээр энзимийг хөхний хорт хавдрын биомаркер болгон хөгжүүлэх, эсвэл дээрх энзимд чиглэсэн хорт хавдрын эмчилгээний арга боловсруулан, ашиглах боломжтой гэж үзжээ [62]. Эдгээр болон бусад судалгааны үр дүнгээс харахад бид төрөл бүрийн судалгаанд ТДӨ-ийн мэдээллийн сангуудыг ашиглан хайлт хийх, харьцуулах, дүгнэх боломжтойг харуулж байна.

Дүгнэлт

ТДӨ нь уургийн үйл ажиллагааг зохицуулах үндсэн үйл явцуудын нэг юм. Тэдгээр өөрчлөлтүүд нь уургийн бүтэц, үйл ажиллагаанд нөлөөлж, улмаар энзимийн идэвх, тогтвортой байдал, уураг-уургийн харилцан үйлчлэл болон бусад олон чухал үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг. Энэхүү тойм өгүүлэлд

хамгийн өргөн судлагдсан арван ТДӨ-үүд, тэдгээрийн биологийн үүргийн тухай товчлон танилцуулав. Мөн МГӨ, хавдрын үе дэх ТДӨ, тэдгээрийн механизм болон эмнэл зүйн ач холбогдлыг онцлон харуулав.

Фосфоржилт, ацетилжилт, убихитинжилт, метилжилт, пренилжилт, сульфатжилт, гликозилжилт, SUMO-жилт, пальмитолжилт, миристорьжилт зэрэг олон төрлийн ТДӨ нь уургуудад өвөрмөц байдлаар үйлчилж, тэдгээрийн олон төрлийн үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг. Тэдгээр ТДӨ-үүдийн үйл ажиллагааны алдагдал нь ихэвчлэн өвчний шалтгаан, явцтай холбоотой байдаг тул тэдгээрийг эмчилгээний зорилтот бай болгон ашигладаг. ТДӨ-ийн судалгаа ахих тусам биологийн янз бүрийн үйл явц дахь тэдний үүргийг ойлгоход дөхөм болж байна. Цаашилбал ТДӨ-ийг илрүүлэх судалгааны арга зүй, мэдээллийн санг улам хөгжүүлснээр ТДӨ-ийн судалгаа мэдэгдэхүйц сайжирч, тус чиглэлийн судлаачдад ахисан түвшний судалгааг хөгжүүлэх, эмчилгээний шинэлэг аргуудыг боловсруулах гэх мэт олон талын ач холбогдолтой болох юм.

Эцэст нь, ТДӨ нь биологи, анагаах ухаанд өргөн цар хүрээг хамарсан, нөлөө бүхий маш сонирхолтой судалгааны салбарын нэг. ТДӨ-үүдийн талаарх нарийн ойлголтуудыг тайлахын хэрээр хүний эрүүл мэнд, өвчний талаарх мэдлэг өргөжин, тэдгээрийг оношлох, эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх шинэ арга замыг олж авах боломж бүрдэх болно.

Ашигласан бүтээл

- [1] P. Velloso and P. Minguéz, “A global map of associations between types of protein posttranslational modifications and human genetic diseases,” *iScience*, vol. 24, no. 8, p. 102917, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102917>.
- [2] H. Ryšlavá, V. Hýsková, D. Kavan, and O. Vaněk, “Effect of posttranslational modifications on enzyme function and assembly,” *J. Proteomics*, vol. 92, pp. 80–109, Apr. 2013, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.03.025>.
- [3] S. Zhao et al., “Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation.,” *Science*, vol. 327, no. 5968, pp. 1000–1004, Feb. 2010, <https://doi.org/10.1126/science.1179689>.
- [4] N. Blom, T. Sicheritz-Pontén, R. Gupta, S. Gammeltoft, and S. Brunak, “Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence.,” *Proteomics*, vol. 4, no. 6, pp. 1633–1649, Jun. 2004, <https://doi.org/10.1002/pmic.200300771>.
- [5] F. Sacco, L. Perfetto, L. Castagnoli, and G. Cesareni, “The human phosphatase interactome: An intricate

- family portrait,” *FEBS Lett.*, vol. 586, no. 17, pp. 2732–2739, Aug. 2012, <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.008>.
- [6] L. A. Pinna and M. Ruzzene, “How do protein kinases recognize their substrates?,” *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1314, no. 3, pp. 191–225, Dec. 1996, [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(96\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(96)00083-3).
- [7] G. Manning, G. D. Plowman, T. Hunter, and S. Sudarsanam, “Evolution of protein kinase signaling from yeast to man,” *Trends Biochem. Sci.*, vol. 27, no. 10, pp. 514–520, Oct. 2002, [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02179-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02179-5).
- [8] F. Ardito, M. Giuliani, D. Perrone, G. Troiano, and L. Lo Muzio, “The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review),” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 40, no. 2, pp. 271–280, Aug. 2017, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3036>.
- [9] P. Cohen, “The origins of protein phosphorylation,” *Nat. Cell Biol.*, vol. 4, no. 5, pp. E127–E130, May 2002, <https://doi.org/10.1038/ncb0502-e127>.
- [10] S. Ramazi and J. Zahiri, “Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods,” *Database (Oxford)*, vol. 2021, Apr. 2021, <https://doi.org/10.1093/database/baab012>.
- [11] G. A. Khoury, R. C. Baliban, and C. A. Floudas, “Proteome-wide post-translational modification statistics: frequency analysis and curation of the swiss-prot database,” *Sci. Rep.*, vol. 1, no. 1, p. 90, Sep. 2011, <https://doi.org/10.1038/srep00090>.
- [12] T. Bilbrough, E. Piemontese, and O. Seitz, “Dissecting the role of protein phosphorylation: a chemical biology toolbox,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 51, no. 13, pp. 5691–5730, 2022, <https://doi.org/10.1039/D1CS00991E>.
- [13] A. Drazic, L. M. Myklebust, R. Ree, and T. Arnesen, “The world of protein acetylation,” *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, vol. 1864, no. 10, pp. 1372–1401, Oct. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2016.06.007>.
- [14] T.-Y. Lee, J. B.-K. Hsu, F.-M. Lin, W.-C. Chang, P.-C. Hsu, and H.-D. Huang, “N-Ace: Using solvent accessibility and physicochemical properties to identify protein N-acetylation sites,” *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 15, pp. 2759–2771, Nov. 2010, <https://doi.org/10.1002/jcc.21569>.
- [15] J. Hollebeke, P. Van Damme, and K. Gevaert, “N-terminal acetylation and other functions of N^α-acetyltransferases,” *bchm*, vol. 393, no. 4, pp. 291–298, Apr. 2012, <https://doi.org/10.1515/hsz-2011-0228>.
- [16] S. Thao, C.-S. Chen, H. Zhu, and J. C. Escalante-Semerena, “N^ε-Lysine Acetylation of a Bacterial Transcription Factor Inhibits Its DNA-Binding Activity,” *PLoS One*, vol. 5, no. 12, p. e15123, Dec. 2010, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015123>.
- [17] X. Yang and S. Grégoire, “Metabolism, cytoskeleton and cellular signalling in the grip of protein N^ε- and O-acetylation,” *EMBO Rep.*, vol. 8, no. 6, pp. 556–562, Jun. 2007, <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400977>.
- [18] C. Xia, Y. Tao, M. Li, T. Che, and J. Qu, “Protein acetylation and deacetylation: An important regulatory modification in gene transcription (Review),” *Exp. Ther. Med.*, Jul. 2020, <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9073>.
- [19] T. Narita, B. T. Weinert, and C. Choudhary, “Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 20, no. 3, pp. 156–174, Mar. 2019, <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0081-3>.
- [20] B. Suresh, J. Lee, H. Kim, and S. Ramakrishna, “Regulation of pluripotency and differentiation by deubiquitinating enzymes,” *Cell Death Differ.*, vol. 23, no. 8, pp. 1257–1264, Aug. 2016, <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.53>.
- [21] M. Sun and X. Zhang, “Current methodologies in protein ubiquitination characterization: from ubiquitinated protein to ubiquitin chain architecture,” *Cell Biosci.*, vol. 12, no. 1, p. 126, Aug. 2022, <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00870-y>.
- [22] M. Rape, “Ubiquitylation at the crossroads of development and disease,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–70, Jan. 2018, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.83>.
- [23] J. Murn and Y. Shi, “The winding path of protein methylation research: milestones and new frontiers,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 18, no. 8, pp. 517–527, Aug. 2017, <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.35>.
- [24] D. Y. Lee, C. Teyssier, B. D. Strahl, and M. R. Stallcup, “Role of protein methylation in regulation of transcription,” *Endocr. Rev.*, vol. 26, no. 2, pp. 147–170, Apr. 2005, <https://doi.org/10.1210/er.2004-0008>.
- [25] F. L. Zhang and P. J. Casey, “Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences,” *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 65, pp. 241–269, 1996, <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.65.070196.001325>.
- [26] N. Xu, N. Shen, X. Wang, S. Jiang, B. Xue, and C. Li, “Protein prenylation and human diseases: a balance of protein farnesylation and geranylgeranylation,” *Sci. China. Life Sci.*, vol. 58, no. 4, pp. 328–335,

- Apr. 2015, <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4836-1>.
- [27] C. C. Palsuledesai and M. D. Distefano, "Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications.," *ACS Chem. Biol.*, vol. 10, no. 1, pp. 51–62, Jan. 2015, <https://doi.org/10.1021/cb500791f>.
- [28] A. Jeong, K. F. Suazo, W. G. Wood, M. D. Distefano, and L. Li, "Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease.," *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 53, no. 3, pp. 279–310, Jun. 2018, <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458070>.
- [29] S. Jentsch and I. Psakhye, "Control of Nuclear Activities by Substrate-Selective and Protein-Group SUMOylation," *Annu. Rev. Genet.*, vol. 47, no. 1, pp. 167–186, Nov. 2013, <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111212-133453>.
- [30] Y.-S. Yang, C.-C. Wang, B.-H. Chen, Y.-H. Hou, K.-S. Hung, and Y.-C. Mao, "Tyrosine sulfation as a protein post-translational modification.," *Molecules*, vol. 20, no. 2, pp. 2138–2164, Jan. 2015, <https://doi.org/10.3390/molecules20022138>.
- [31] K. L. Moore, "Protein tyrosine sulfation: a critical posttranslation modification in plants and animals.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 35, pp. 14741–14742, Sep. 2009, <https://doi.org/10.1073/pnas.0908376106>.
- [32] K. Ohtsubo and J. D. Marth, "Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease," *Cell*, vol. 126, no. 5, pp. 855–867, 2006, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.019>.
- [33] P. Messner, "Prokaryotic Protein Glycosylation Is Rapidly Expanding from 'Curiosity' to 'Ubiquity,'" *ChemBioChem*, vol. 10, no. 13, pp. 2151–2154, Sep. 2009, <https://doi.org/10.1002/cbic.200900388>.
- [34] K. Loaeza-Reyes et al., "An Overview of Glycosylation and its Impact on Cardiovascular Health and Disease," *Front. Mol. Biosci.*, vol. 8, Nov. 2021, <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.751637>.
- [35] C. Reily, T. J. Stewart, M. B. Renfrow, and J. Novak, "Glycosylation in health and disease.," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 15, no. 6, pp. 346–366, Jun. 2019, <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4>.
- [36] H. G. Lee, A. A. Lemmon, and C. D. Lima, "SUMO enhances unfolding of SUMO-polyubiquitin-modified substrates by the Ufd1/Npl4/Cdc48 complex.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 120, no. 1, p. e2213703120, Jan. 2023, <https://doi.org/10.1073/pnas.2213703120>.
- [37] Z.-J. Han, Y.-H. Feng, B.-H. Gu, Y.-M. Li, and H. Chen, "The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review).," *Int. J. Oncol.*, vol. 52, no. 4, pp. 1081–1094, Apr. 2018, <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4280>.
- [38] Y. Wang and M. Dasso, "SUMOylation and deSUMOylation at a glance.," *J. Cell Sci.*, vol. 122, no. Pt 23, pp. 4249–4252, Dec. 2009, <https://doi.org/10.1242/jcs.050542>.
- [39] X. Yang, V. Chatterjee, Y. Ma, E. Zheng, and S. Y. Yuan, "Protein Palmitoylation in Leukocyte Signaling and Function.," *Front. cell Dev. Biol.*, vol. 8, p. 600368, 2020, <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.600368>.
- [40] J. E. Smotryś and M. E. Linder, "Palmitoylation of intracellular signaling proteins: regulation and function.," *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 73, pp. 559–587, 2004, <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073954>.
- [41] M. Qu, X. Zhou, X. Wang, and H. Li, "Lipid-induced S-palmitoylation as a Vital Regulator of Cell Signaling and Disease Development.," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 17, no. 15, pp. 4223–4237, 2021, <https://doi.org/10.7150/ijbs.64046>.
- [42] X. Guan and C. A. Fierke, "Understanding Protein Palmitoylation: Biological Significance and Enzymology.," *Sci. China. Chem.*, vol. 54, no. 12, pp. 1888–1897, Dec. 2011, <https://doi.org/10.1007/s11426-011-4428-2>.
- [43] C. Aicart-Ramos, R. A. Valero, and I. Rodriguez-Crespo, "Protein palmitoylation and subcellular trafficking," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1808, no. 12, pp. 2981–2994, Dec. 2011, <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2011.07.009>.
- [44] B. Wang et al., "Protein N-myristoylation: functions and mechanisms in control of innate immunity," *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 18, no. 4, pp. 878–888, 2021, <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00663-2>.
- [45] H. Jiang, X. Zhang, X. Chen, P. Aramsangtienchai, Z. Tong, and H. Lin, "Protein Lipidation: Occurrence, Mechanisms, Biological Functions, and Enabling Technologies.," *Chem. Rev.*, vol. 118, no. 3, pp. 919–988, Feb. 2018, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00750>.
- [46] Q. Chen, S. Yang, Y. Zhang, B. Li, H. Xu, and S. Zuo, "Identification of MAD2L1 as a Potential Biomarker in Hepatocellular Carcinoma via Comprehensive Bioinformatics Analysis," *Biomed Res. Int.*, vol. 2022, <https://doi.org/10.1155/2022/9868022>.
- [47] C. A. Ross and M. A. Poirier, "Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration?," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 6, no. 11, pp. 891–898, Nov. 2005, <https://doi.org/10.1038/nrm1742>.
- [48] T. N. Shamsi, T. Athar, R. Parveen, and S. Fatima, "A review on protein misfolding, aggregation and strategies to prevent related ailments.," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 105, no. Pt 1, pp.

- 993–1000, Dec. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.116>.
- [49] S. N. Thomas *et al.*, “Dual modification of Alzheimer’s disease PHF-tau protein by lysine methylation and ubiquitylation: a mass spectrometry approach,” *Acta Neuropathol.*, vol. 123, no. 1, pp. 105–117, Jan. 2012, <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0893-0>.
- [50] H. Trzeciakiewicz *et al.*, “A Dual Pathogenic Mechanism Links Tau Acetylation to Sporadic Tauopathy,” *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 44102, Mar. 2017, <https://doi.org/10.1038/srep44102>.
- [51] C. L. Hansen, M. O. A. Sommer, and S. R. Quake, “Systematic investigation of protein phase behavior with a microfluidic formulator,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 40, pp. 14431–14436, Oct. 2004, <https://doi.org/10.1073/pnas.0405847101>.
- [52] K. S. McNaught, C. W. Olanow, B. Halliwell, O. Isacson, and P. Jenner, “Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson’s disease,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 8, pp. 589–594, Aug. 2001, <https://doi.org/10.1038/35086067>.
- [53] H. Martini-Stoica, Y. Xu, A. Ballabio, and H. Zheng, “The Autophagy-Lysosomal Pathway in Neurodegeneration: A TFEB Perspective,” *Trends Neurosci.*, vol. 39, no. 4, pp. 221–234, Apr. 2016, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.02.002>.
- [54] V. F. Langness, R. van der Kant, U. Das, L. Wang, R. D. S. Chaves, and L. S. B. Goldstein, “Cholesterol-lowering drugs reduce APP processing to A β by inducing APP dimerization,” *Mol. Biol. Cell*, vol. 32, no. 3, pp. 247–259, Feb. 2021, <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-05-0345>.
- [55] L. Chen, S. Liu, and Y. Tao, “Regulating tumor suppressor genes: post-translational modifications,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, p. 90, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>.
- [56] Y. W. Wang, J. C. Zuo, C. Chen, and X. H. Li, “Post-translational modifications and immune responses in liver cancer,” *Front. Immunol.*, vol. 14, no. July, pp. 1–7, 2023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230465>.
- [57] K. T. Bieging, S. S. Mello, and L. D. Attardi, “Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 14, no. 5, pp. 359–370, May 2014, <https://doi.org/10.1038/nrc3711>.
- [58] F. Kruiswijk, C. F. Labuschagne, and K. H. Vousden, “p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 16, no. 7, pp. 393–405, Jul. 2015, <https://doi.org/10.1038/nrm4007>.
- [59] C. Feng, L. Zhang, X. Chang, D. Qin, and T. Zhang, “Regulation of post-translational modification of PD-L1 and advances in tumor immunotherapy,” *Front. Immunol.*, vol. 14, no. July, pp. 1–17, 2023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230135>.
- [60] A. M. Bode and Z. Dong, “Post-translational modification of p53 in tumorigenesis,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, no. 10, pp. 793–805, Oct. 2004, <https://doi.org/10.1038/nrc1455>.
- [61] A. G. de Brevern and J. Rebehmed, “Current status of PTMs structural databases: applications, limitations and prospects,” *Amino Acids*, vol. 54, no. 4, pp. 575–590, Apr. 2022, <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03119-z>.
- [62] Z. Minic *et al.*, “Phosphoproteomic Analysis of Breast Cancer-Derived Small Extracellular Vesicles Reveals Disease-Specific Phosphorylated Enzymes,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 2, p. 408, Feb. 2022, <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020408>.