

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОПОЛИМЕРОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ

УДК 577.322

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СИНДЕКАНА-1 ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2013 г. Е. И. Леонова^{1,2,3}, О. В. Галзитская^{1*}

¹Институт белка Российской академии наук, Пушкино, Московская обл., 142290

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Филиал в Пушкино, Московская обл., 142290

³Пушкинский Государственный естественно-научный институт, Пушкино, Московская обл., 142290

Поступила в редакцию 05.12.2012 г.

Принята к печати 05.01.2013 г.

Синдекан-1 — это основной представитель трансмембранных протеогликанов, способный выполнять разнообразные функции в многоклеточном организме: влиять на клеточное взаимодействие, являться ко-рецептором и связываться с огромным количеством лигандов, интегрируя их на рецепторы, выполнять защитную функцию, влиять на процессы регенерации и развития опухолей. Более того, синдекан-1, как и внеклеточный матрикс в целом, играет большую роль в развитии организмов. Такое разнообразие функций связано с его структурой. В данной работе показано, что внеклеточный и цитоплазматический домены синдекана-1 — неструктурированные участки, что дает им возможность вместе с глюкозаминогликанами вытягиваться в пространстве внеклеточного матрикса и связываться с адаптерными белками в цитоплазме. Неструктурированность синдекана-1 позволяет этим белкам участвовать в разнообразных и важных клеточных процессах. Сравнение встречаемости 20 аминокислот в синдекане-1 из 32 организмов и 17 протеомов животных показало, что в первом случае по содержанию преобладают такие аминокислоты, как глицин, треонин, глутамин, глутаминовая кислота и пролин, которые способствуют появлению неструктурированности в белках.

Ключевые слова: синдекан, гепарансульфат протеогликан, неструктурированные остатки, внеклеточный матрикс, мотивы с низкой сложностью.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURE AND FUNCTION FOR SYNDECAN-1 FROM ANIMAL ORGANISMS, by E. I. Leonova^{1,2,3}, O. V. Galzit'skaya^{1*} (¹Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia; *e-mail: ogalzit@vega.protres.ru; ²Pushchino Branch, Moscow State University, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia, ³Pushchino State Institute of Natural Sciences, Pushchino, Moscow Region 142290 Russia). Syndecan-1 is a general representative of transmembrane proteoglycans known for their ability to perform diverse functions in multicellular organisms: to influence on cell interactions, to be act as a co-receptor and bind with to a large number of ligands and integrate them on the receptors, to fulfill the protective function, and to affect on wound repair and oncogenesis. Moreover, syndecan-1 as similar to the extracellular matrix plays an essential role in the development of organisms. Such a diversity of functions is associated with its structure. In this work we demonstrate that intracellular and intercellular domains of syndecan-1 are intrinsically disordered regions. Such structural feature allows them to bind with adapter proteins in the cytoplasm and be extended with glycosaminoglicans in the extracellular matrix, and to take part in the diverse and important cellular processes. The comparison of the occurrence of 20 amino acids for syndecan-1 from 32 animal organisms and 17 animal proteomes demonstrated that for the first such amino acids as glycine, treonine, glutamine, glutamic acid, and proline predominate on amount in the content of the former that results to the appearance of disordered regions in the proteins.

Keywords: syndecan, heparansulphate proteoglycan, disordered residues, extracellular matrix, motifs with low complexity.

DOI: 10.7868/S0026898413030075

ВВЕДЕНИЕ

Синдеканы — трансмембранные белки, внеклеточная часть которых ковалентно связана с гликозаминогликанами. Белковая часть синдеканов состоит из внешнего домена — эктодомена, транс-

мембранного домена и цитоплазматического домена. У позвоночных животных существует 4 вида синдеканов [1], но данная работа посвящена синдекану-1 (рис. 1).

Синдекан-1 — трансмембранный протеогликан, эктодомен которого имеет три сайта связыва-

*Эл. почта: ogalzit@vega.protres.ru

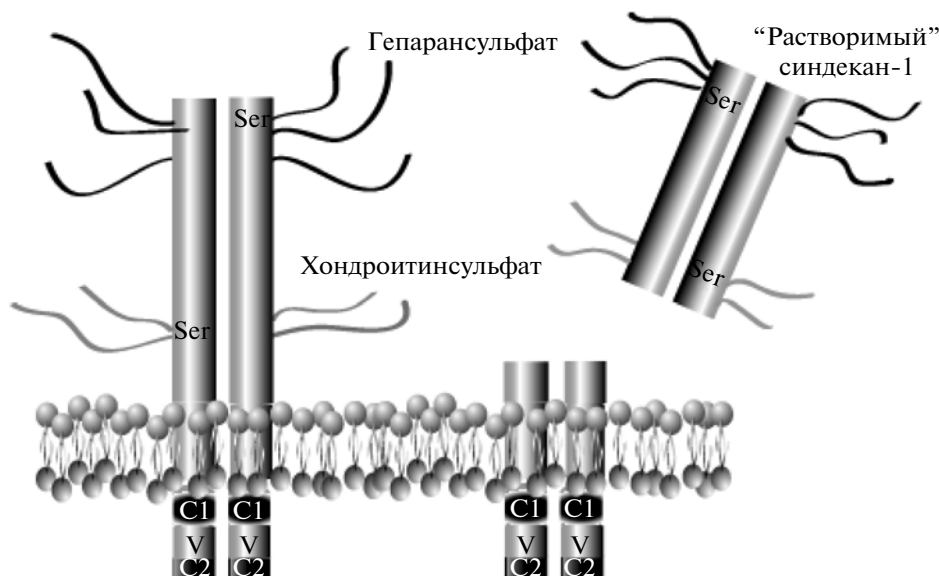


Рис. 1. Схематичное представление структуры синдекана-1. Представлено изображение димерной структуры. C1, C2 – консервативные участки цитоплазматического домена и характерные для всех четырех синдеканов, разделенные варибельным участком (V), специфичным для каждого вида синдеканов. Внешний эктодомен может удаляться с мембраны при помощи металлопротеиназ, образуя “растворимую” форму.

ния с гепарансульфатом, расположенных близко к N-концу и два дополнительных сайта для связывания хондроитинсульфата, расположенных ближе к мембране [2]. Молекулы гликозаминогликанов отрицательно заряжены, благодаря чему синдекан-1 способен выполнять функцию ко-рецептора, удерживая большое количество лигандов, а также связываться с факторами роста, коллагеном, цитокинами, хемокинами и ферментами. Более того, синдеканы обладают способностью к кластеризации на мембране, что усиливает их функции как трансммиттера [3]. Короткий цитоплазматический домен синдекана, несмотря на отсутствие киназной активности, способен передавать сигналы в клетку с помощью адаптерных белков цитоплазмы и таким образом регулировать организацию цитоскелета в клетке, а также подвергаться фосфорилированию с помощью внутриклеточных тирозинкиназ. В цитоплазматическом домене есть 4 тирозина, которые могут активировать фосфорилирование, один из них находится в последовательности KKDEGSY, расположенной в консервативном участке C1. Считают, что с помощью фосфорилирования цитоплазматического домена синдекана можно регулировать его связь с цитоскелетом [4]. Фосфорилирование цитоплазматического домена может предшествовать удалению эктодомена с поверхности мембраны, в результате чего образуется так называемый “растворимый” синдекан (рис. 1). Подобное удаление, или шеддинг, с последующим восстановлением – важная характеристика синдеканов. Шеддинг осуществляют вне-

клеточные цинк-зависимые эндопептидазы, металлопротеиназы – ферменты, способные разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Он регулируется большим количеством внеклеточных стимуляторов: факторами роста, хемокинами, вирулентными факторами бактерий, трипсином, гепараназой, инсулином, а также действием клеточного стресса. Как правило, процесс удаления усиливается в ответ на воспаление и многие другие разрушительные процессы, происходящие в организме. С помощью химического ингибирования выяснено, что в активацию шеддинга эктодоменов также вовлечены многие сигнальные трансдукторы, такие как протеинкиназа C, тирозинкиназа, транскрипционный ядерный фактор κ B и MAP-киназный каскад реакций [5]. Детальный механизм активации шеддинга эктодомена различными стимуляторами остается не до конца изученным. Экспрессия синдекана-1 в В-лимфоцитах происходит на последней стадии дифференцировки, т.е. в плазматических клетках [6] и в клетках миеломы, повышение концентрации “растворимого” синдекана-1 может свидетельствовать о развитии множественной миеломы [7]. Концентрация же “растворимого” синдекана-1 у здорового организма достаточно низкая.

C-конец (EFYA) цитоплазматического домена отвечает за базально-латеральное расположение синдекана-1 в эпителиальных клетках [8]; механизм, определяющий подобное расположение, остается неизвестным. EFYA-участок относят к PDZ-связывающему мотиву, который характерен

для всех четырех синдеканов, с ним могут соединяться четыре адаптерных белка цитоплазмы: локализованный в эндосомах синтенин (syntenin), в оболочке клатриновых везикул – синектин (synectin), в базальной мембране – Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CASK), в аппарате Гольджи – синбиндин (synbindin). Эти белки содержат специализированные PDZ-домены, связывающие С-конец (EFYA) белковой последовательности синдекана-1, и, тем не менее, на базально-латеральное расположение синдекана-1 они не оказывают никакого влияния. Доказано, что после синтеза синдекан-1 сразу перемещался в латеральную и базальную части мембраны, а при удалении только двух аминокислотных остатков YA из PDZ-связывающего мотива синдекан-1 перемещался в апикальную мембрану [8].

В данной работе мы показали, что внеклеточный и цитоплазматический домены синдекана-1 не структурированы, что дает им возможность взаимодействовать со многими белками клеточного матрикса и лигандами и выполнять разнообразные функции в многоклеточных организмах. Сравнение встречаемости 20 аминокислот в синдекане-1 из 32 организмов и из 17 протеомов животных показало, что в первом случае преобладают такие аминокислоты, как глицин, треонин, глутамин, глутаминовая кислота и пролин, которые способствуют появлению неструктурированности в белках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Создание базы белков. Рассмотрены 32 последовательности синдекана-1 из организмов животных. Данные последовательности взяты из базы данных GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/> и сайта UniProt: <ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/SP-proteomes/uniprot/proteomes/>.

Поиск неструктурированных остатков. Предсказание неструктурированных остатков сделано с помощью программы IsUnstruct [9], основанной на модели Изинга. Параметры для программы получены и оптимизированы на основании анализа статистики белковых структур. Тестирование данного метода показало, что он позволяет делать надежные предсказания. Программа разработана ранее и доступна по адресу <http://bioinfo.protres.ru/IsUnstruct> [10]. Стоит отметить, что модель Изинга успешно применена для описания модели двух состояний: перехода спираль-клубок для гомополипептидных цепей. Использован метод PONDR-FIT для проверки достоверности предсказаний, метасервер дает консенсусное предсказание для 10 программ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура синдеканов

Можно предположить, что такое большое разнообразие функций синдекана-1 связано с его структурой. Гепарансульфат состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина (GlcNAc), глюкуроновой (GlcA) и идуриновой (IdoA) кислот. С помощью ксилозы (xyl) он ковалентно присоединяется к серину, который связан, в свою очередь, с глицином (Gly). Хондроитинсульфат состоит из повторяющихся N-ацетилгалактозаминов (GalNAc) и глюкуроновой кислоты (GlcA) и присоединяется с помощью ксилозы (xyl) к серину, связанному с глицином [12]. Глюкозаминогликаны содержат сульфатные группы, что придает им большой отрицательный заряд и определяет роль синдекана-1 в защитных функциях и повышении аффинности лигандов и рецепторов в сигнальных путях.

Внешние эктодомены синдекана-1, как и других синдеканов, претерпели большое количество мутаций в течение эволюции, тогда как цитоплазматические домены сохранили консервативные участки. Анализ всех доступных последовательностей синдеканов позвоночных и беспозвоночных животных на 2006 г. позволил сделать вывод, что консервативные участки характерны для всех представителей животных и всех видов синдеканов [1]. Сделан вывод, что синдеканы позвоночных произошли от одного вида синдеканов беспозвоночных. Таким образом, они являются паралогами, т.е. гомологами, возникшими в результате дупликации одного и того же гена, которые в результате расхождения и мутаций стали кодировать белки различных функций. Гены синдеканов позвоночных расположены на разных хромосомах. Синдеканы 1 и 3 имеют большую идентичность, как и синдеканы 2 и 4. У рыб отсутствует синдекан-1, что, скорее всего, связано с удалением участка хромосомы после дупликации гена синдекана-предшественника. А представители беспозвоночных имеют по одному синдекану, и после дупликации гена образовали две группы синдеканов, в одну из которых вошли синдеканы 1 и 3, а в другую – синдеканы 2 и 4. Это объясняет высокую идентичность внутри этих групп, описанную авторами статьи [13].

Сравнительная характеристика аминокислотных последовательностей синдекана-1

Аминокислотные последовательности многих синдеканов беспозвоночных и позвоночных расшифрованы. И, тем не менее, сравнительная характеристика цитоплазматических доменов из уже существующих данных впечатляет. Например, аминокислотная последовательность синдекана-1 у африканской шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*) заметно отличается отсутствием двух амино-

кислотных остатков в PDZ-связывающем консервативном участке C2, что может сказаться и на его функциях, так как PDZ-участок цитоплазматического домена играет основную роль в базолатеральном расположении синдекана-1 в эпителиальных клетках, как описано выше [8]. Варибельный участок синдекана-1 у представителей птиц, рептилий и амфибий отличается от такового у млекопитающих отсутствием аланина и наличием аспарагиновой кислоты вместо глутаминовой кислоты и серина вместо аланина. Исключением среди млекопитающих является утконос – представитель отряда однопроходных, у него также отсутствует аланин, а вместо глутаминовой кислоты – аспарагиновая кислота. Четвертый аминокислотный остаток от конца варибельного участка самый изменчивый. Так, у представителей отряда хищных животных в этом месте наблюдается замена треонина (Т) на серин (S), а у дикого кабана к этой мутации добавляется замена соседнего лизина (К) на аргинин (R). У утконоса и ящерицы на этом месте присутствует глутамин (Q), а у представителей птиц и у змей – гистидин (H). Что касается амфибий, то конец варибельного участка цитоплазматического домена имеет значительные отличия: 3 замены из 4 аминокислотных остатков, и вместо треонина (Т), лизина (К) и глутаминовой кислоты (E) находятся аргинин (R), глутаминовая кислота (E) и аргинин (R) соответственно (см. табл. 1).

Обнаружен большой разброс в количестве аминокислотных остатков (а.о.) в коровом белке синдекана-1, хотя большинство представителей, как среди млекопитающих, так и птиц и рептилий, имеют порядка 300–350 а.о. Нет и определенной хромосомы с кодирующим геном синдекана-1.

Так как синдеканы имеют много функций и партнеров по взаимодействию, то можно предположить, что данные белки будут нативно-неструктурированными. А мы знаем, что нативно-неструктурированные белки не имеют уникальной третичной структуры в изолированном виде, а приобретают ее после взаимодействия с партнерами. Причем их конформация в комплексе определяется партнером по взаимодействию, а не только собственной аминокислотной последовательностью, как это характерно для структурированных белков. Нативно-неструктурированные белки, как правило, полифункциональны, т.е. кроме основной функции имеют и дополнительные. Длина неструктурированных областей в таких белках может быть разной, от нескольких аминокислотных остатков до целого белка, а характерные признаки – специфичность аминокислотного состава и большие размеры изолированных белков в растворе. Скорее всего, белки с внутренней неупорядоченностью все свое основное время

проводят в комплексе с партнером (или лигандом), устойчивым к действию протеаз. Роль такого партнера может играть также клеточная поверхность [14]. Удаление партнера из комплекса ведет к быстрой деградации белка [15, 16]. Именно такая деградация и обеспечивает клетке уникальную возможность быстрой регуляции в процессах транскрипции и трансляции. Поэтому наличие неупорядоченных белков в эукариотической клетке может отражать простой факт: необходимость тонкой клеточной регуляции и быстрого удаления некоторых белков в клетке.

Нами предсказаны неструктурированные участки для всех известных последовательностей синдеканов-1 с помощью программ IsUnstruct [9, 10] и PONDR-FIT [11]. Профили неструктурированных областей для основных представителей животных показаны на рис. 2. Как можно видеть, для синдеканов-1 характерна неструктурированная организация (исключение – трансмембранный домен и сигнальный пептид).

Сравнение аминокислотных составов синдеканов-1 из организмов различных животных

В табл. 2 приведены частоты встречаемости 20 аминокислот в 17 протеомах животных, полученные нами недавно в нашей работе [17]. В табл. 3 приведены частоты встречаемости аминокислот в синдекане-1 из рассмотренных нами организмов животных. Независимо от большого разнообразия в эктодомене, обнаружена некая закономерность, например, почти отсутствует цистеин и много пролина и треонина.

Анализ частот встречаемостей аминокислот для синдекана-1 из различных представителей хордовых позволил выделить 3 группы: первая – менее, чем средняя встречаемость тирозина, аспарагина, аргинина, лизина по 17 протеомам; вторая – большая частота встречаемости аланина (кроме ящерицы и лягушек), глицина (кроме лягушки *Xenopus laevis*), треонина (кроме землекопа), глутамин (кроме быка, утконоса, петуха, ящерицы, змеи и двух видов лягушки), глутаминовой кислоты (кроме лошади) и пролина; и, наконец, третья группа, где наблюдается неравномерность встречаемости лейцина, триптофана, серина, аспарагиновой кислоты, гистидина (очень много у лягушки), валина (меньше у приматов), если проследить от приматов до лягушки. Следует отметить, что глицин, треонин, глутамин, глутаминовая кислота и пролин принадлежат к классу остатков, способствующих неструктурированности в белках, кроме того, в аминокислотной последовательности синдекана-1 лягушки появляются два неструктурированных мотива, ранее найденные нами в банке белковых струк-

Таблица 1. Сравнительная характеристика цитоплазматических доменов синдеканов-1 позвоночных животных. Серым и черным цветом выделены идентичные участки C1 и C2, соответственно, а темно-серым – несовпадающие аминокислотные остатки в варибельном участке (V)

№	Название вида	Кол-во АК	Цитоплазматический домен		
			C1	V	C2
1	<i>Homo sapiens</i> (человек)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
2	<i>Nomascus leucogenys</i> (гibbon)	317	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
3	<i>Macaca mulatta</i> (мартышка)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
4	<i>Macaca fascicularis</i> (мартышка-крабоед)	254	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
5	<i>Callithrix jacchus</i> (обезьяна-игрунок)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
6	<i>Pan troglodytes</i> (шимпанзе)	31	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
7	<i>Pan paniscus</i> (карликовый шимпанзе)	657	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
8	<i>Pongo abelii</i> (орангутан)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
9	<i>Papio anubis</i> (павиан)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
10	<i>Otolemur garnettii</i> (галаго гарнетта)	494	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
11	<i>Saimiri boliviensis</i> (беличья обезьяна)	640	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
12	<i>Sus scrofa</i> (кабан)	309	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPSRQE	EFYA
13	<i>Bos taurus</i> (бык)	311	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
14	<i>Equus caballus</i> (лошадь)	452	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
15	<i>Canis lupus familiaris</i> (собака)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPSKQE	EFYA
16	<i>Felis catus</i> (кошка)	310	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPSKQE	EFYA
17	<i>Ailuropoda melanoleuca</i> (панда)	400	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPSKQE	EFYA
18	<i>Mustela putorius furo</i> (хорек)	314	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPSKQE	EFYA
19	<i>Mus musculus</i> (мышь)	311	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
20	<i>Rattus norvegicus</i> (крыса)	313	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
21	<i>Cricetulus griseus</i> (хомяк)	309	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
22	<i>Mesocricetus auratus</i> (сирийский хомяк)	309	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
23	<i>Desmodus rotundus</i> (десмод, летучая мышь)	306	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
24	<i>Heterocephalus glaber</i> (голый землекоп)	441	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
25	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (кролик)	300	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
26	<i>Loxodonta africana</i> (слон)	351	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQANGGAYQKPTKQE	EFYA
27	<i>Ornithorhynchus anatinus</i> (утконос)	322	YRMKKKDEGSY	SLDEPKQANGG-YQKPKQE	EFYA
28	<i>Gallus gallus</i> (петух)	308	YRMKKKDEGSY	SLDEPKQSNNGG-YQKPKQE	EFYA
29	<i>Anolis carolinensis</i> (ящерица)	337	YRMKKKDEGSY	SLDEPKQSNNGG-YQKPKQE	EFYA
30	<i>Crotalus adamanteus</i> (змея, гремучник)	326	YRMKKKDEGSY	SLDEPKQSNNGG-YQKPKQE	EFYA
31	<i>Xenopus tropicalis</i> (лягушка)	452	YRMKKKDEGSY	SLDEPKQSNNGG-YQKPREQR	EFYA
32	<i>Xenopus laevis</i> (лягушка шпорцевая)	604	YRMKKKDEGSY	SLEEPKQSNNGG-YQKPREQR	EF-

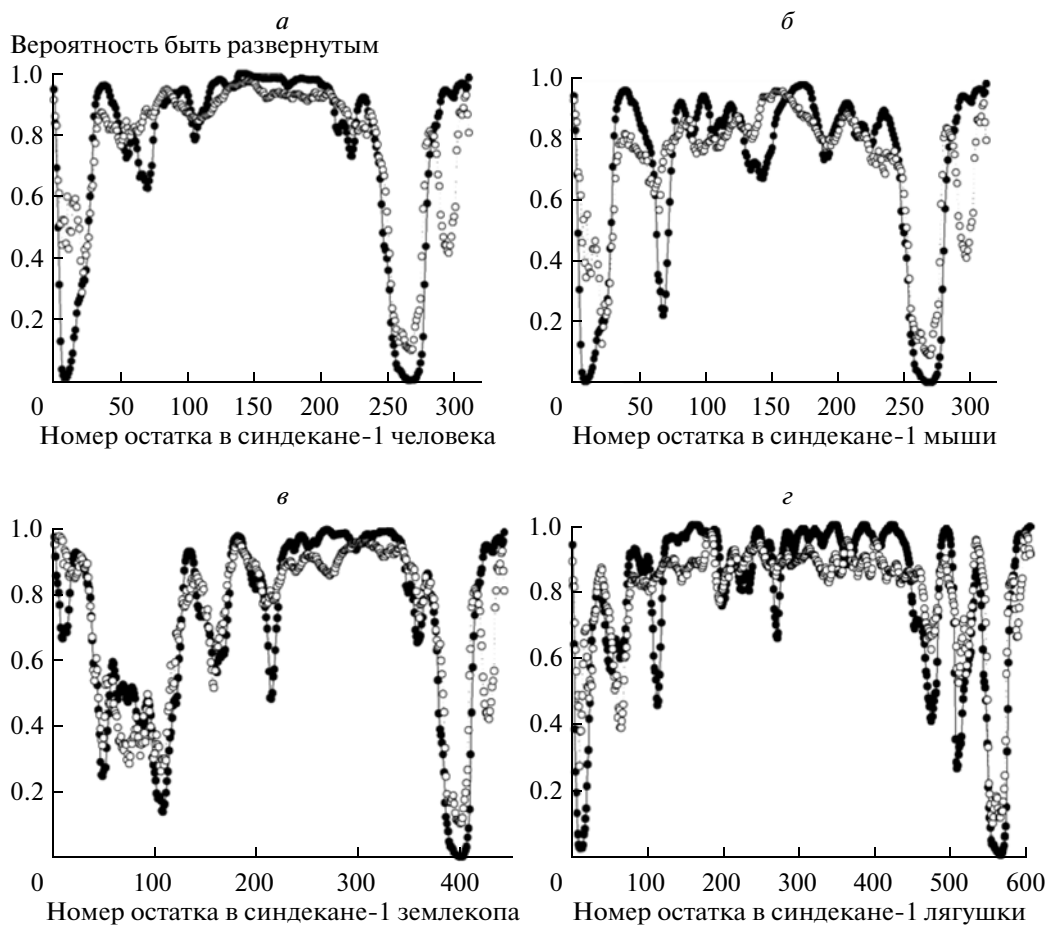


Рис. 2. Профили вероятности нахождения аминокислотных остатков в структурированном или неструктурированном состоянии участка белка синдекана-1 из разных организмов: *a* – человек, *б* – мышь, *в* – землекоп, *г* – лягушка. Значения выше 0.5 соответствуют неструктурированным остаткам. Профили, отмеченные черными кружками, соответствуют предсказанию, выполненному с помощью программы IsUnstruct, а светлые – PONDR-FIT.

тур [17, 18]. Это полигистидиновый (ННННН) и политреониновый повторы (ТТКРТТ). Стоит отметить, что политреониновый мотив обнаружен у всех рассмотренных нами синдеканов-1, а вот полигистидиновый повтор характерен только для лягушки.

В заключение, в силу новизны рассматриваемой проблемы, суммируем основные черты протеогликана – синдекана-1. Сравнительный анализ последовательностей синдекана-1 у позвоночных показал, что есть отличия в длине сигнальных участков, некоторые вставки в эктодомене и почти абсолютная (за исключением *Xenopus laevis*) иден-

тичность в цитоплазматическом домене. Как показали наши расчеты, синдеканы-1 – это нативно-неструктурированные белки, за исключением мембранного участка, что позволяет им взаимодействовать со многими белками и лигандами и выполнять большой спектр функций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (11-04-00763), при поддержке Российской академии наук (программы “Молекулярная и клеточная биология” (01201353567), “Фундаментальные науки – медицине”) и Министерства образования и науки Российской Федерации (программы

Таблица 2. Доля встречаемости (в %) каждой из 20 аминокислот в 17 протеомах животных

С	М	F	I	L	V	W	Y	A	G	T	S	Q	N	E	D	H	R	K	P
2.2	2.4	3.9	5.0	9.4	6.2	1.1	2.7	6.9	6.1	5.6	8.2	4.6	4.3	6.6	5.1	2.6	5.7	5.8	5.4

Таблица 3. Характеристика аминокислотного состава синдекана-1 у 32 животных

Вид	L	C	M	F	I	L	V	W	Y	A	G	T	S	Q	N	E	D	H	R	K	P
1. <i>Homo sapiens</i>	310	0.6	1.3	1.9	1.6	9.0	4.2	1.0	1.3	11.9	9.7	10.6	7.4	6.5	1.6	8.7	5.2	2.3	3.5	2.9	8.7
2. <i>Nomascus leucogenys</i>	317	0.6	1.6	1.9	1.3	8.8	3.8	1.3	1.3	12.0	9.5	10.7	7.3	6.6	1.6	9.1	5.0	2.5	3.5	2.8	8.8
3. <i>Maca mulatta</i>	310	0.6	1.9	1.9	2.3	8.1	3.9	1.3	1.3	12.6	9.7	9.7	6.8	6.8	1.6	8.7	5.5	2.3	3.5	2.9	8.7
4. <i>Maca fascicularis</i>	254	0.4	1.2	2.4	2.0	5.9	4.3	0.0	1.6	11.0	9.8	8.3	5.9	6.3	2.0	9.1	5.9	2.8	3.1	2.8	7.9
5. <i>Callithrix jacchus</i>	310	0.6	1.9	1.9	1.3	10.0	4.5	1.0	1.3	11.9	9.0	9.0	7.4	5.8	1.6	9.7	5.5	2.3	3.5	3.2	8.4
6. <i>Pan troglodytes</i>	241	0.8	2.1	2.5	1.2	7.9	5.0	0.8	1.7	12.0	10.8	8.3	7.5	6.2	2.1	7.5	5.8	3.3	3.3	3.3	7.9
7. <i>Pan paniscus</i>	657	1.4	0.8	2.4	1.5	7.6	4.6	0.9	0.8	11.0	10.5	7.6	8.2	6.2	0.8	7.5	2.9	2.1	9.0	2.4	10.8
8. <i>Pongo abelii</i>	310	0.6	1.6	1.6	1.3	9.4	4.2	1.3	1.6	12.3	9.4	10.6	7.7	6.1	1.6	8.7	5.5	2.6	3.2	2.9	7.7
9. <i>Papio anubis</i>	310	0.6	1.6	1.9	2.3	8.7	3.5	1.3	1.6	12.6	9.7	10.0	6.8	6.8	1.6	8.7	5.5	1.9	2.9	2.9	9.0
10. <i>Otolemur garnettii</i>	494	1.4	1.6	3.8	2.6	9.9	5.7	1.2	1.2	8.3	11.1	8.1	8.9	5.3	1.4	7.5	4.5	2.4	3.8	3.0	8.1
11. <i>Saimiri boliviensis</i>	640	1.7	0.9	3.0	1.9	9.4	4.2	1.4	1.1	11.4	9.4	8.6	8.0	5.5	1.4	6.6	3.1	2.0	8.3	2.7	9.5
12. <i>Sus scrofa</i>	309	0.6	1.3	2.3	0.6	8.7	5.5	1.0	1.3	10.7	11.0	10.4	7.1	4.9	1.6	6.8	7.1	2.6	3.9	2.9	9.7
13. <i>Bos taurus</i>	311	0.6	1.9	1.9	1.9	7.7	4.5	1.0	1.3	12.2	11.3	9.0	7.1	3.5	1.6	8.7	5.1	3.5	3.9	3.2	10.0
14. <i>Equus caballus</i>	452	1.1	1.5	2.7	2.2	8.8	6.6	0.2	1.5	12.6	10.6	7.7	8.4	4.9	1.1	5.8	5.5	2.2	2.2	4.2	10.0
15. <i>Canis lupus familiaris</i>	310	0.6	1.6	2.3	2.3	8.4	4.8	1.0	1.3	11.6	10.0	8.4	6.8	6.1	1.6	7.7	7.1	2.6	4.5	2.9	8.4
16. <i>Felis catus</i>	310	1.0	1.3	2.3	1.3	7.7	5.5	0.6	1.3	11.6	9.7	8.7	7.7	5.8	1.9	8.1	6.1	2.3	4.2	3.5	9.4
17. <i>Ailuropoda melanoleuca</i>	400	2.0	1.5	2.0	1.8	9.8	7.0	0.3	1.0	9.0	10.5	7.5	8.3	4.8	1.5	7.5	5.5	2.3	4.8	3.0	10.3
18. <i>Mustela putorius furo</i>	314	0.6	1.3	1.9	1.0	8.6	6.4	1.0	1.3	11.5	9.9	8.0	6.7	4.1	1.9	8.6	6.1	2.9	5.4	3.2	9.9
19. <i>Mus musculus</i>	311	0.6	1.3	2.6	1.6	8.0	7.7	1.3	1.3	10.3	10.0	9.3	6.1	5.5	2.3	9.0	4.5	1.6	4.2	3.9	9.0
20. <i>Rattus norvegicus</i>	313	0.6	1.3	2.2	1.6	8.3	6.4	1.3	1.3	10.9	8.9	10.2	6.1	5.8	1.9	9.3	6.1	1.6	3.8	3.8	8.6
21. <i>Cricetulus griseus</i>	309	0.6	1.3	2.3	2.6	9.1	6.5	1.3	1.3	9.4	9.4	10.7	6.5	5.5	1.9	8.1	5.8	1.6	4.2	3.6	8.4
22. <i>Mesocricetus auratus</i>	309	0.6	1.0	2.3	2.3	8.4	6.8	1.3	1.3	10.4	9.4	10.4	6.1	6.1	1.9	7.8	5.8	1.3	4.2	3.6	9.1
23. <i>Desmodus rotundus</i>	306	1.0	1.6	3.3	2.0	9.2	6.5	1.0	1.3	9.2	9.2	9.2	7.5	4.2	1.3	7.2	7.5	2.0	3.9	3.9	9.2
24. <i>Heterocephalus glaber</i>	441	2.0	1.4	1.4	0.9	8.2	6.3	0.5	0.9	14.3	13.2	4.3	7.7	6.3	0.7	7.3	4.5	1.4	5.9	2.5	10.4
25. <i>Oryctolagus cuniculus</i>	300	0.7	1.0	2.0	1.0	6.0	5.7	0.7	1.7	13.7	11.0	9.7	6.7	6.0	2.0	8.0	6.0	2.3	3.3	2.7	10.0
26. <i>Loxodonta africana</i>	351	0.6	1.4	2.3	3.1	5.4	7.1	0.9	2.0	8.5	9.7	10.0	8.5	7.4	1.4	7.7	5.7	2.3	3.1	3.4	9.4
27. <i>Ornithorynchus anatinus</i>	322	0.3	2.2	3.7	3.4	6.8	6.5	0.3	1.9	6.8	10.2	8.7	9.6	2.8	3.4	6.8	5.9	2.5	4.3	5.6	8.1
28. <i>Gallus gallus</i>	308	0.3	1.9	3.2	1.6	7.8	9.4	0.3	1.3	9.4	8.1	8.4	7.8	2.3	2.6	8.1	7.5	2.3	2.9	4.9	9.7
29. <i>Anolis carolinensis</i>	337	0.3	1.8	3.0	4.7	6.8	8.9	0.3	2.4	5.9	6.8	8.0	9.8	4.2	2.1	7.1	8.3	2.4	3.3	4.2	9.8
30. <i>Crotalus adamanteus</i>	326	0.3	2.5	4.3	6.1	7.7	8.0	0.0	1.8	5.2	6.4	7.7	12.9	4.0	3.4	8.6	7.1	1.5	2.5	4.3	5.8
31. <i>Xenopus tropicalis</i>	452	0.4	2.0	3.1	3.8	4.2	7.7	0.0	2.0	6.2	6.4	10.0	9.1	2.9	3.3	9.5	7.7	7.1	2.0	4.6	8.0
32. <i>Xenopus laevis</i>	604	0.5	1.8	2.0	2.6	4.5	7.3	0.0	0.8	5.8	4.8	11.3	10.3	1.7	3.6	9.1	7.8	12.3	2.2	4.6	7.1

мегагрантов в рамках реализации постановления Правительства РФ от 9 апреля 2010 г. № 220).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chakravarti R., Adams J.C. 2006. Comparative genomics of the syndecans defines an ancestral genomic context associated with matrilins in vertebrates. *BMC Genomics*. **7**, 83.
- Kokenyesi R., Bernfield M. 1994. Core protein structure and sequence determine the site and presence of heparan sulfate and chondroitin sulfate on syndecan-1. *J. Biol. Chem.* **269**, 12304–12309.
- Yoneda A., Couchman J.R. 2003. Regulation of cytoskeletal organization by syndecan transmembrane proteoglycans. *Matrix Biol.* **22**(1), 25–33.
- Reiland J., Ott V.L., Lebakken C.S., Yeaman C., McCarthy J., Rapraeger A.C. 1996. Pervanadate activation of intracellular kinases leads to tyrosine phosphorylation and shedding of syndecan-1. *Biochem. J.* **319**(Pt 1), 39–47.
- Manon-Jensen T., Itoh Y., Couchman J.R. 2010. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding. *FEBS J.* **277**(19), 3876–3889.
- Kim C.W., Goldberger O.A., Gallo R.L., Bernfield M. 1994. Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Mol. Biol. Cell.* **5**, 797–805.
- Kim J.M., Lee J.A., Cho I.S., Ihm C.H. 2010. Soluble syndecan-1 at diagnosis and during follow up of multiple myeloma: a single institution study. *Korean J. Hematol.* **45**(2), 115–119.
- Maday S., Anderson E., Chang H.C., Shorter J., Satoh A., Sfakianos J., Fölsch H., Anderson J.M., Walter Z., Mellman I. 2008. A PDZ-binding motif controls basolateral targeting of syndecan-1 along the biosynthetic pathway in polarized epithelial cells. *Traffic.* **9**, 1915–1924.
- Lobanov M.Yu., Galzitskaya O.V. 2011. The Ising model for prediction of disordered residues from protein sequence alone. *Phys. Biol.* **8**, 035004.
- Lobanov M.Yu., Sokolovskiy I.V., Galzitskaya O.V. 2012. IsUnstruct: Prediction of the residue status to be ordered or disordered in the protein chain by a method based on the Ising model. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **29**, In Press.
- Xue B., Dunbrack R.L., Williams R.W., Dunker A.K., Uversky V.N. 2010. PONDR-FIT: a meta-predictor of intrinsically disordered amino acids. *Biochim. Biophys. Acta.* **1804**, 996–1010.
- Ueno M., Yamada S., Zako M., Bernfield M., Sugahara K. 2001. Structural characterization of heparan sulfate and chondroitin sulfate of syndecan-1 purified from normal murine mammary gland epithelial cells. Common phosphorylation of xylose and differential sulfation of galactose in the protein linkage region tetrasaccharide sequence. *J. Biol. Chem.* **276**, 29134–29140.
- Chen L., Couchman J.R., Smith J., Woods A. 2002. Molecular characterization of chicken syndecan-2 proteoglycan. *Biochem. J.* **366**, 481–490.
- Lakoucheva L.M., Brown C.J., Lawson D.J., Obradovic Z., Dunker A.K. 2002. Intrinsic disorder in cell-signaling and cancer-associated proteins. *J. Mol. Biol.* **323**, 573–584.
- Сердюк И.Н. 2007. Структурированные белки и белки с внутренней неупорядоченностью. *Молекуляр. биология.* **41**, 297–313.
- Wright P.E., Dyson H.J. 1999. Intrinsically unstructured proteins: Reassembling the protein structure-function paradigm. *J. Mol. Biol.* **293**, 321–331.
- Lobanov M.Yu., Galzitskaya O.V. 2012. Occurrence of disordered patterns and homorepeats in eukaryotic and bacterial proteomes. *Mol. BioSyst.* **8**, 327–337.
- Lobanov M.Yu., Galzitskaya O.V. 2011. Disordered patterns in clustered protein data bank and in eukaryotic and bacterial proteomes. *PLoS ONE.* **6**, e27142.