

СТРАТЕГИИ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ КРОВИ РЫБ: С АЛЬБУМИНОМ И БЕЗ АЛЬБУМИНА

© 2019 г. А. М. Андреева*

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, Борок 152742, Россия

**e-mail: aam@ibiw.yaroslavl.ru*

Поступила в редакцию 24.10.2018 г.

После доработки 13.12.2018 г.

Принята к публикации 07.02.2019 г.

На примере костистых рыб, низшие представители которых содержат альбумин (Alb), а высшие его утратили, рассмотрены разные способы организации протеома плазмы. Альбумину, который создает коллоидно-осмотическое давление плазмы, а также участвует в липидном (LP) транспорте и других функциях, противопоставлен мультифункциональный потенциал липопротеинов высокой плотности (HDL), доминирующих в крови костистых рыб и, вероятно, компенсирующих отсутствие Alb у высших Teleostei. Рассмотрены элементы структурной организации и функций двух доминирующих в крови рыб белков – Alb и аполипопротеинов А (в составе HDL), а также особенности протеома плазмы морских и пресноводных рыб, гипотеза об эволюционном становлении протеома плазмы и особой стратегии осморегуляции Teleostei с участием сывороточных HDL и без участия Alb. Отмечены две стратегии организации протеома плазмы рыб: в ветви, приведшей к Teleostei, произошло расширение размерно-композиционного ряда липопротеинов в плазме и нарастание роли HDL в обменных процессах; в ветви, приведшей к Mammalia, произошло разделение функций липидного транспорта и осморегуляции между LP и Alb и увеличение содержания в крови Alb.

Ключевые слова: Teleostei, плазма крови, альбумины, аполипопротеины, HDL

DOI: 10.1134/S0134347519040028

РОЛЬ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ОСМОТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА И ЛИПИДНОМ ТРАНСПОРТЕ

Эволюция рыб охватывает несколько геологических эпох. Пережив глобальные изменения климата Земли, рыбы заняли господствующую позицию в Мировом океане, предполагающую наличие у них эффективных механизмов стабилизации жидкой среды организма (IFE). У всех позвоночных в поддержании осмотического гомеостаза участвуют механизмы водно-солевого обмена и капиллярной фильтрации (CF). У млекопитающих “ключевую” роль в CF выполняют белки плазмы, которые создают и поддерживают коллоидно-осмотическое давление плазмы (COP), причем максимальный вклад в него (до 80%) вносит альбумин (Alb) (Levitt, Levitt, 2016). Между тем у низших позвоночных (рыб) влияние белков плазмы на CF жидкости традиционно оценивается как незначительное из-за значительного “скопления” белка в интерстициальной жидкости (ISF) (Olson et al., 2003); к тому же многие представители Pisces обходятся без Alb, например, процветающая группа высших Teleostei. Широкое распространение рыб в морских, пресных и солоноватых водах,

а также в акваториях с изменяющейся соленостью указывает на наличие у рыб особых, в том числе мобильных, механизмов CF, не требующих присутствия специализированного осмотически активного Alb.

Анализ этапов генетической эволюции на примере панцирной щуки *Lepisosteus oculatus* – представителя древней эволюционной ветви костных ганоидов Holostei – указывает на то, что некоторые группы генов, например, светочувствительных белков, а также белков, участвующих в образовании костей и других твердых тканей, представлены у них более широко, чем у эволюционно более молодых Teleostei и Mammalia (Braasch et al., 2016). Такое “сужение” набора генов, вероятно, обусловлено геномными перестройками у позвоночных. Считается, что две полногеномные дупликации (world genome duplication – WGD) произошли на начальных этапах эволюции и охватили подавляющее число групп животных, включая челюстноротых, а третья (teleost genome duplication – TGD) коснулась только Teleostei (Noël et al., 2010; Braasch et al., 2016; Pasquier et al., 2016). Вероятно, высшие Teleostei потеряли ген Alb, а низшие Teleostei его сохранили. Поэтому группа Teleostei представляет собой уни-

кальную модель для изучения разных стратегий организации протеомов плазмы.

Поскольку Alb играет важную роль не только в осморегуляции, но и в транспорте липидов, ввиду исключительной важности последних в энергетическом обмене рыб (Babin, Vernier, 1989) можно предположить, что отсутствие Alb у высших Teleostei компенсируют белки с определенной структурно-функциональной организацией. В качестве альтернативы обсуждаются альбуминоиды (Noël et al., 2010) и аполипопротеин (Apo) (Metcalf et al., 1999). В обзоре рассмотрены (1) способы организации протеомов плазмы рыб с Alb и без Alb, особое внимание уделено организации низкомолекулярной (НМ) белковой фракции, в состав которой входит Alb; (2) элементы структуры доминирующих в крови рыб белков Alb и ApoA, а также возможности оптимизации липидного транспорта и осморегуляции в отсутствие Alb; (3) влияние солености на протеом плазмы Teleostei и эволюционная модель становления протеома плазмы рыб; (4) гипотеза об ApoA в составе липопротеинов высокой плотности (HDL) как универсальных регуляторов метаболизма рыб, компенсирующих потерю Alb у высших Teleostei.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ У MAMMALIA И PISCES

Белки плазмы выполняют в системе кровообращения специфичные функции. “Истинные” белки плазмы организованы по типу мономеров из одной или нескольких связанных ковалентно цепей с молекулярной массой (Mr) не менее 60 kDa, что гарантирует их “задержку” внутри сосудов и создание СОР (Schulz, Schirmer, 1979). Из разрушенных клеток и микроорганизмов в кровь попадают и “транзитные” белки, не оказывающие существенного влияния на СОР в силу незначительной концентрации (Anderson et al., 2004; Liotta, Petricoin, 2006).

Первые работы по разделению белков плазмы человека с использованием электрофореза с подвижной границей, на бумаге, в агарозном геле и РАГ выявили в ней фракции α -, β - и γ -глобулинов, Alb и преальбуминов, содержащие “истинные белки плазмы” гаптоглобин (Hp), трансферрин (Tf), иммуноглобулины (Ig), альбумин и тироксинсвязывающий глобулин транстретин (TTR) (Tiselius, 1937; Larsson et al., 1985). Принципиально сходный состав плазмы имели и другие Vertebrata, однако рыбы выделялись среди них особой организацией НМ-фракции, в которой не всегда присутствовал Alb (Moore, 1945; Deutsch, McSchan, 1949; Power et al., 2000; Wicher, Fries, 2006). Использование MALDI позволило идентифицировать в протеомах плазмы человека и рыб сотни “истинных” и “транзитных” белков и пептидов (Anderson et al., 2004; Lucitt et al., 2008; Babaei et al.,

2013), подтвердить высокий уровень их “перекрытия” по гомологичным белкам, но Alb был найден не у всех рыб (Li et al., 2016). Анализ последовательностей в DB Proteins NCBI указывает на наличие Alb только у древних (Dipnoi) и примитивных (Petromyzontiformes) рыб, а также у низших Teleostei (Osteoglossiformes, Esociformes, Salmoniformes) (Byrnes, Gannon, 1990; Salem et al., 2010; Pasquier et al., 2016) (табл. 1).

НМ-фракцию плазмы Teleostei, как правило, отличает высокая гетерогенность; число ее белков в PAGE может достигать семи и более (Кирпичников, 1987; Andreeva, 2012), что значительно выше гетерогенности НМ-фракций Mammalia, содержащих изоформы Alb и TTR (Power et al., 2000). НМ-фракции многих рыб отличают отсутствие Alb (Elasmobranchii, высшие Teleostei) и обилие олигомерных белков (Teleostei). У осетровых (Chondrostei) гетерогенность НМ-фракции поддерживается за счет аллоформ Alb (сведения в DB Proteins отсутствуют) (Кузьмин, Кузьмина, 2012). Между тем у Teleostei, содержащих и не содержащих Alb, в гетерогенность фракции вносят вклад изоформы ингибитора сериновых протеиназ серпина (Spi) и белка тепловой акклимации (Wap65), проявляющего свойства гемопексина (Hx), а также олигомеры ApoA-I и “14 kDa apolipoprotein” (Apo-14) (Андреева и др., 2015а; Андреева, 2017). Эти белки стабильно присутствуют в плазме всех Teleostei (Tsai et al., 2004; Braceland et al., 2013; Low et al., 2013; Dietrich et al., 2014). При сравнении белков плазмы 34 видов хрящевых и костных рыб максимальные уровни гетерогенности НМ-фракций и содержания в них олигомеров ApoA обнаружены у Teleostei (Андреева, 2010, 2017; Andreeva, 2012). Таким образом, при единой структуре протеомов плазмы Vertebrata НМ-фракцию плазмы Teleostei характеризуют “расширенный” состав белков, обилие олигомеров ApoA и отсутствие Alb у высших представителей группы.

АЛЬБУМИНЫ В ТАКСОНАХ MAMMALIA И PISCES

Суперсемейство белков альбуминоидов

Alb, альфа-фетопропротеин (AFP), витамин D-связывающий белок (VDB, Gc), афамин (AFM) и белок внеклеточного матрикса (ECM1) входят в суперсемейство альбуминоидов, для которых характерно наличие в структуре 1-й полипептидной цепи “Albumin domain”, содержащего 5–6 S-S-связей (Schoentgen et al., 1986; Lichenstein et al., 1994). Кроме ECM1 все они локализованы в жидкостях организма. Alb человека (HSA) (~66.5 kDa) состоит из 585, AFP из 591 и AFM из 578 аминокислот (aa) (UniProtKB: P02768; P02771; P43652). Более близкий к предковому (для всех альбуминоидов) белок VDB состоит из 458 aa (P02774). В IFE аль-

Таблица 1. Альбуминоиды рыб и рыбообразных в DB Proteins NCBI*

Таксон	ALB	VDB	ECM1
Dipnoi	XP_006011458.1	—	XP_006006139.1
	XP_006011457.1		XP_006011459.1
	P83517.1		XP_006010798.1
Petromyzontiformes	AAB27041.1	—	—
Osteoglossiformes	XP_018613844.1	XP_018614599.1	—
Salmoniformes	XP_024265107.1	—	XP_014057414.1
	XP_024264984.1		XP_014007103.1
	XP_020364006.1		XP_014007097.1
	XP_020332989.1		
	XP_023992195.1		
Esociformes	XP_012992300.1	—	—
	XP_010866142.1		
Clupeiformes	—	XP_012683999.1	XP_012684598.1 XP_012684597.1
Cyprinodontiformes	—	—	XP_012721151.1 XP_015829155.1 XP_013884987.1
Characiformes	—	XP_017550997.1 XP_022520586.1 XP_007257763.2	—
Tetraodontiformes	—	—	XP_011603925.1 XP_011603924.1
Pleuronectiformes	—	—	XP_008321276.1
Cypriniformes	—	NP_001002568.2	—
Semionotiformes	—	—	XP_015194613.1

* По информации на 02.08.2018 г.

буминоиды переносят неорганические катионы (Alb, AFP), жирные кислоты FA (Alb, AFP), билирубин (Alb, AFP), витамины E (AFM) и D (VDB), а также другие соединения (Aoyagi et al., 1979; Curry et al., 1998; Jerkovic et al., 2005; Malik et al., 2013); альбуминоиды связывают попавший в кровоток внутриклеточный актин и очищают от него IFE, выполняя функцию “actin-scavenger” (VDB) (Otterbein et al., 2002).

Распространенность

Alb широко представлен у высших и менее широко у низших Vertebrata; встречается в некоторых растениях (соевые бобы, злаки) (Moreno, Clemente, 2008; Zhang, 2009; Zilic et al., 2011) и отсутствует у бактерий и архей (Li et al., 2017). Животные Alb относят к семейству альбуминоидов, растительные Alb — к проламинам. Они различаются по размерам и похожи по растворимости, элементам структуры, высокому содержанию пролина Pro и цистеина Cys и по участию в транспорте FA.

Тестирование 290 видов из восьми групп животных (насекомые, плоские и круглые черви, рыбы, амфибии, рептилии, птицы, млекопитающие) показало наличие Alb в 100% случаев только в последних четырех группах; рыбы имели Alb в 53% случаев (Li et al., 2017), и среди них не было высших Teleostei. Другие альбуминоиды широко представлены в группах рептилий, птиц и млекопитающих (по данным DB Proteins NCBI), у рыб обнаружены только ECM1 и VDB (табл. 1). Высшие Teleostei потеряли Alb, сохранив родственный ему VDB. Полагают, что предковые гены Alb и Gc имели сходные функции и в ходе TGD одни ветви Teleostei потеряли гены Alb, другие — Gc (Noël et al., 2010).

Содержание в плазме крови

В сыворотке человека концентрация Alb достигает 30–50 г/л или около 60% от общего белка (Anguizola et al., 2013). Сопоставимые концентрации Alb обнаружены в крови овцы, быка, лошади

и кролика (Dziegielewska et al., 1980; Majorek et al., 2012). У миноги *Petromyzon marinus* (Petromyzontiformes: Petromyzontidae) содержание Alb в плазме составляет 30 мг/мл (Gray, Doolittle, 1992) или более 40% от общего белка. Среди низших Teleostei оно высоко у подвижных лососевых: ~25% от общего белка (~15 мг/мл) у чавычи *Oncorhynchus tshawytscha* и кумжи *Salmo trutta* (Byrnes, Gannon, 1990; Metcalf et al., 1998a, b; Xu, Ding, 2005), а также ~28% от белка плазмы у лосося *Salmo salar* (Шульман, 1978; Xu, Ding, 2005). У лишенных Alb высших Teleostei содержание НМ-белков варьирует от низкого у малоподвижных солнечникообразных (Zeiformes), иглобрюхообразных (Tetradontiformes) (Morris, 1959) и бычков (~6%) (Perciformes) до 60% у тунцов (Scombriformes) (Keyvanfar, 1962).

Элементы структуры HSA и их связь с функциями осморегуляции и липидного транспорта

Alb синтезируется в печени; глобула HSA ~140 × 40 Å (Kragh-Hansen, 1990) в форме сердца (He, Carter, 1992) “прошита” 17 S-S-мостиками (Saber et al., 1977) и состоит из трех гомологичных доменов I, II, III, каждый из шести спиралей; домены состоят из субдоменов А и В, в каждом по три спирали (X, Y, Z) (Kragh-Hansen, 1990). В связывании гидрофобных лигандов участвуют области IB (домен I, субдомен В) и разные камеры гидрофобной полости IIA (домен II, субдомен А) (Zhang et al., 2015); имеется 7 сайтов связывания FA (Ghuman et al., 2005). Такая структура приспособлена для создания СОР и транспорта липидов. В соответствии с уравнением Вант-Гоффа для коллоидных растворов (Детлаф, Яворский, 1989) создаваемое белком осмотическое давление зависит от его Мг и концентрации в растворе, нарастая по мере снижения Мг и увеличения концентрации. Этим и объясняется максимальный осмотический эффект Alb, величина Мг которого ниже, а концентрация в плазме выше, чем у глобулинов. Сравнение величин СОР, создаваемых очищенными препаратами Alb, фибриногена (Fg) и иммуноглобулина G (IgG), показывает снижение СОР в ряду Alb → IgG → Fg почти в 4 раза (Michelis et al., 2016). Концентрация в плазме других альбуминоидов очень мала (Sharony et al., 2004; Jerkovic et al., 2005), поэтому и их вклад в СОР также незначителен. Особую роль в поддержании СОР играет поверхность HSA: она лишена углеводов (Minchiotti et al., 2008) и в физиологических условиях имеет высокую плотность отрицательного заряда, в связи с чем способна удерживать неорганические катионы и молекулы воды. Связывание первых приводит к их неравновесному распределению в IFE и к незначительному превышению осмоляльности

плазмы (на 1 мосмоль/л H₂O) над ISF (Nguyen, Kurtz, 2006).

Участию Alb в транспорте липидов способствуют его конформационная гибкость, обусловленная наличием в структуре доменов и спиральных участков (Kragh-Hansen, 1990), термодинамически более устойчивое состояние белка, связанного с липидом (Therriault, Tailor, 1960), наличие нескольких сайтов связывания FA и ригидность, обеспеченная S-S-связями.

Элементы организации альбуминов рыб

Похожий на HSA альбумин латимерии *Latimeria chalumnae* (Dipnoi: Coelacanthiformes) состоит из трех доменов и 613 аа, имеет 6 сайтов связывания лигандов и обогащен Cys и Pro (NCBI: XP_006011458.1). У австралийской двоякодышащей рыбы рогозуба *Neoceratodus forsteri* (Dipnoi: Ceratodontiformes) обнаружен Alb (~67 kDa) с высоким уровнем идентичности N-концевого фрагмента альбумину Mammalia; подобно HSA, он не содержит в структуре молекулы углеводов (Metcalf et al., 2007). Alb миноги *P. marinus* состоит из семи доменов и 1423 аа, имеет 14 сайтов связывания FA и “прошит” 41 S-S-связями (NCBI: AAB27041.1; UniProtKB: Q91274). Alb лосося *S. salar* состоит из трех доменов и 590 аа; полипептидная цепь имеет 18 S-S-мостиков (положение Cys в значительной степени совпадает с таковым у Mammalia) (Byrnes, Gannon, 1990), 6 сайтов связывания FA и обогащена Pro (NCBI: NP_001117137.1). Среди лососевых Alb обнаружены также у чавычи *O. tshawytscha* (65230 Da) и кумжи *S. trutta* (66960 Da) (Byrnes, Gannon, 1990; Metcalf et al., 1998a, b; Xu, Ding, 2005). Подобно альбуминам Mammalia они связывают пальмитиновую кислоту и в отличие от них, но подобно Alb других рыб, не связывают никель (Metcalf et al., 1998a). Alb кумжи в отличие от Alb других лососевых содержит сиаловые кислоты, что нетипично для альбуминов рептилий и млекопитающих (Metcalf et al., 1998b). В отличие от Mammalia, экспрессия Alb которых специфична только для печени, у лосося Alb экспрессируется также и в мышцах (Byrnes, Gannon, 1990).

Таким образом, в плазме Mammalia доминируют Alb с приспособленной для осморегуляции и транспорта FA молекулярной архитектурой. Белки с похожей структурой в достаточно высокой концентрации обнаружены в крови у представителей древних групп Pisces, примитивных бесчелюстных рыбообразных и низших Teleostei. У последних встречаются Alb, отличающиеся от HSA наличием сиаловых кислот и “расширенной” тканевой экспрессией.

АПОЛИПОПРОТЕИНЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ В ТАКСОНАХ MAMMALIA И PISCES

Классификация аполипопротеинов и липопротеинов

Аполипопротеины — это белковые составляющие липопротеинов (LP), специфически связывающиеся с липидами при формировании липопротеиновых частиц. По особенностям структуры, функций и фракционирования Apo разделяют на классы и подклассы. Доминирующие в крови Teleostei ApoA представлены ApoA-I и Apo-14 (гомологичен ApoA-II млекопитающих) (Choudhury et al., 2009; Dietrich et al., 2015). ApoA в составе LP выполняют функции кофактора лецитинхолестерин-ацилтрансферазы (LCAT, КФ 2.3.1.43), лиганда для связывания с клеточными рецепторами и структурной основы липопротеиновых частиц (Teramoto, 1994; Lamant et al., 2006). LP представлены хиломикронами (CH) — самыми крупными и наименее плотными частицами с минимальным содержанием белка; липопротеинами очень низкой (VLDL) и низкой (LDL) плотности с более высоким содержанием белка, а также липопротеинами высокой плотности (HDL) с высоким содержанием белка (Vaisar, 2012). Их функция заключается в доставке FA в форме триацилглицеринов (TAG), фосфолипидов (PL) и эфиров холестерина (ECHL) к клеткам и в регуляции оттока холестерина (CHL) от клеток.

Распространенность

Кровь всех Vertebrata содержит Apo (Babin, Vernier, 1989). Похожие белки найдены у представителей Invertebrata, например, у плоских червей (Bernthaler et al., 2009) и насекомых (NCBI, Proteins: XP_011293715.1; AFP62039.1; EZA56013.1). “Apolipoprotein O-like protein” насекомых похож на Apo позвоночных; “Apolipoprotein D” относят к липокалинам; липофорин высокой плотности является аналогом HDL, в его состав входят 2–3 белка аполипофорина, по структуре похожих на Apo (Argese et al., 2001; Canavoso et al., 2001). В грибах и бактериях обнаружены белки со структурой Apo: “Apolipoprotein O” (Fungi; NCBI: XP_018705516.1; OAA78088.1) и “Apolipoprotein A1/A4/E domain-containing protein” (Bacteria; NCBI: EJC73447.1; CUA91806.1).

Содержание Apo и LP в плазме

В плазме Mammalia и Teleostei доминируют HDL, концентрация которых выше, чем VLDL, в 1.8 и 3–50 раз соответственно; в плазме кистеперых и хрящевых рыб, а также некоторых хрящевых ганноидов доминируют VLDL (Babin, Vernier, 1989). Доминирование HDL отражает важность доставки клеткам полиеновых FA и эвакуации избытка

CHL из сосудистой стенки и других тканей в печень. У Teleostei в составе HDL доля ApoA-I достигает ~65%, доля ApoA-II составляет около 33%. У *Danio rerio* концентрация ApoA-I в плазме составила 8.6 мг/мл (Li et al., 2016), у радужной форели *Salmo gairdneri* — 12 мг/мл, что приблизительно в 10 раз выше, чем у человека (Babin, Vernier, 1989). При относительном содержании Apo в плазме Teleostei приблизительно 30–36% (Babin, 1987) содержание ApoA превышает 20% от белка плазмы (Андреева и др., 2015a).

Элементы структуры ApoA и их связь с липидным транспортом

Организация Apo консервативна у всех Vertebrata (Babin, Vernier, 1989). ApoA-I содержит домен “Apolipoprotein A1/A4/E” (NCBI: CDD:279749); цепь имеет несколько повторов из 22 aa, формирующих пару α -спиралей. ApoA-I человека (28.1 kDa) из 243 aa не содержит Cys (NCBI: NP_000030.1), имеет высококонсервативный N-концевой домен и кодируемые “экзоном 4” центральную и C-концевую области, различающиеся у разных видов, но сохраняющие консервативную вторичную структуру из восьми α -спиралей, состоящих из 22 aa, и двух α -спиралей из 11 aa, разделенных Pro (Borhani et al., 1997). Спирали различаются распределением заряженных aa относительно оси; связывание липида ведет к последовательным изменениям степени их спирализации; гидрофобный C-конец первым связывает липид, далее происходит “раскрытие” N-концевого “пучка”, меняющее аффинность белка к рецептору (Saito et al., 2004).

ApoA-I образует структуры в виде кольца (Lund-Katz, Phillips, 2010) или подковы из четырех антипараллельных молекул, связанных гидрофобными связями (Borhani et al., 1997). Амфипатичная природа позволяет ему связывать гидрофобные молекулы и сольбилизовать PL с образованием насцентных (первичных) дискоидных HDL, в центре которых находятся молекулы Apo, а на поверхности PL и CHL. Взаимодействие липидов и белков в зрелой частице регулирует важное для связывания с рецепторами поверхностное или “глубинное” положение Apo (Титов, 2015).

Роль ApoA-II в метаболизме HDL не вполне ясна. Цепи ApoA-II из 82 aa (UniProtKB: P02652; NCBI: NP_001634.1) и ApoD из 169 aa с помощью Cys в позициях 29 и 136 образуют гетеродимер, в котором спирали перемежаются Pro. Связывание липидов приводит к его олигомеризации и стабилизации; восстановление и карбоксиметилирование Cys не влияет на связывание липидов и формирование LP (Pownall et al., 1981; Saito et al., 2004; Lund-Katz, Phillips, 2010). В плазме обнаружены мономеры и олигомеры ApoA-II; димер

связывается с PL с большей афинностью, чем A-I, и может замещать его в HDL (Ibdah et al., 1989). Мономеры и димеры образуют дискоидные LP; первые более эффективны в связывании CHL, чем димеры и ApoA-I (Saito et al., 2004).

Модели организации сывороточных ApoA и HDL

Незрелые дискоидные HDL ($d \approx 5-10$ нм) из 2–4 молекул ApoA образуются в печени из PL, ApoA и CHL. Укладка ApoA происходит согласно модели “частокола” (picket fence), где 8 спиралей двух молекул пересекают бислой липидов; “двойного пояса” (double belt), где антипараллельные молекулы “опоясывают” частицу; “подковы” (horseshoe) из четырех антипараллельных молекул (Borhani et al., 1997) и “шпильки” (head-to-head hairpin и head-to-tail hairpin), в которой молекулы “опоясывают” частицу в виде разнонаправленных “шпилек” (Segrest et al., 1999; Li et al., 2004).

В более плотных сферических “зрелых” HDL ($d \approx 93$ Å) молекулы ApoA “вкраплены” в поверхностный слой между молекулами PL либо организованы по типу трилистника (trefoil) на поверхности (Silva et al., 2008). Более гибкую конформацию ApoA-I в зрелых HDL обеспечивают липиды “ядра”. Распад таких HDL под действием печеночной липазы и эндотелиальной липазы приводит к высвобождению ApoA-I, TAG и PL; далее TAG связывается с Alb и доставляется к клеткам-мишеням.

Особенности организации ApoA рыб

На примере данио *D. rerio* продемонстрирована высокая консервативность вторичной структуры ApoA при невысокой степени их гомологии с белками человека. Для двух изоформ ApoA-I идентичность с белками человека составила 49.1 и 45.5% (Otis et al., 2015). У миноги *P. marinus* ApoA-I представлен формами LAL₂ (168 aa) и LAL₁ (76 aa) в составе HDL, которые по наличию повторов и спиралей похожи на ApoA-I-1 и C-I-11 человека (Babin, Vernier, 1989). ApoA-I у латимерии *L. chalumnae* состоит из 237 aa (NCBI: XP_005987291.1); у карпа *Cyprinus carpio*, *D. rerio* и серебряного карася *Carassius auratus* из 262 aa (NCBI: XP_018945424.1; NP_571203.1; XP_026105487.1); у лосося *S. salar* из 258 aa и содержит “Apolipoprotein A1/A4/E domain” из 140 aa и несколько 22 aa повторов, формирующих пару α -спиралей (NCBI: CDD:279749; P27007.1). Как и у человека, ApoA-I рыб не содержит Cys; ApoA-II радужной форели *Oncorhynchus mykiss* из 123 aa (13.481 kDa) содержит Cys (NCBI: NP_001154920.1; UniProtKB: C4B4C5) (Dietrich et al., 2015). Подобную организацию имеют ApoA-II (Apo-14) других рыб (Murata et al., 1994; Choudhury et al., 2009).

Анализ экспрессии 11 генов Apo в раннем развитии *D. rerio* (со стадии 8-клеточного зародыша до шести дней после оплодотворения) выявил их первичную активацию в синцитии (стадия бластулы), позднее в печени и кишечнике (Otis et al., 2015). У взрослых рыб транскрипты ApoA обнаружены в мышцах, жабрах, эпидермисе, мозге, селезенке и сердце (Concha et al., 2003, 2004; Magnadóttir, Lange, 2004; Saito et al., 2004; Chen et al., 2009). Организация аполипопротеинов в составе HDL человека сопоставима с таковой у Teleostei, в IFE которых обнаружены мономеры и олигомеры (от димеров до октамеров) ApoA-I и Apo-14 (Vaisar, 2012; Андреева и др., 2015a; Андреева, 2017; Andreeva et al., 2017).

ВЛИЯНИЕ СОЛЕННОСТИ СРЕДЫ НА СЫВОРОТОЧНЫЕ АРОА РЫБ

Ввиду гомеостатической функции IFE ее протеом в условиях изменения солености среды изменяется не столь значительно, как протеомы осморегуляторных органов — почек и жабр (Tipton et al., 2009; Kültz, 2015; Kültz et al., 2016), хотя влияние солености прослеживается в организме рыб на всех уровнях организации, начиная с ДНК (в виде более высокого содержания GC-оснований в геноме морских рыб по сравнению с таковым у пресноводных) (Tarallo et al., 2016). Прямое влияние среды на сывороточные олигомеры ApoA (в составе HDL) демонстрируют опыты по акклимации молоди леща и плотвы к условиям критической солености (Andreeva, 2012), в которых олигомеры стабильно диссоциировали в ISF. У морских (SW) и пресноводных (FW) Teleostei различия касались стабильности состава и гетерогенности НМ-фракций плазмы: у пресноводных видов фракция имела стабильный состав из ApoA и изоформ Spi и Wap54; у морских рыб состав фракции был неустойчив, в ней не всегда присутствовали ApoA, при этом отмечены максимальные показатели гетерогенности фракции (Андреева, 2017). Некоторые авторы указывают на варьирование содержания ApoA в крови Teleostei вне связи с соленостью, например, у форели *S. gairdneri* (см.: Babin, Vernier, 1989) и карпа *C. carpio* (см.: Concha et al., 2004). В то же время замечено, что относительное содержание ApoA в составе сывороточных HDL у пресноводных видов (щука *Esox lucius*, карповые) превышало 20%, а у морских рыб значительно варьировало от “следов” (морской налим *Gaidropsarus mediterraneus*, зеленушка *Symphodus tinca*) до сопоставимых величин у пресноводных рыб (султанка *Mullus barbatus*, звездочет *Uranoscopus scaber*, скорпена *Scorpaena porcus* и др.) (Andreeva, 2012; Андреева и др., 2015в).

Отмечено относительно стабильное содержание ApoA-I в крови рыбы айю *Plecoglossus altivelis*

(низшие Teleostei: Osmeriformes) в условиях эксперимента в пресной и солоноватой воде (BW) при 10‰ (Chen et al., 2009). У рыб из пресной воды транскрипты ApoA-I обнаружены в печени, кишечнике, селезенке, мышцах, жабрах, эпидермисе, мозге и сердце; у особей из солоноватой воды тканевая экспрессия органов была понижена или не представлена, в связи с этим сделано предположение об участии ApoA-I в гиперосмотической регуляции. Стабильное содержание ApoA-I в крови авторы объяснили резервной функцией сывороточного пула, который используется при уменьшении локальной тканевой экспрессии ApoA-I.

Попытки связать реорганизации HDL с природными миграциями проходных видов не выявили прямой связи между ApoA и соленостью. Так, в годовом цикле проходных красноперок рода *Tribolodon* (Cypriniformes: Cyprinidae) сывороточные олигомеры ApoA диссоциировали с высвобождением мономеров ApoA-I и Apo-14 осенью как в морской, так и в речной популяциях; диссоциация происходила только при снижении концентрации белка в ISF (Andreeva et al., 2017). Будучи связанными с сезонной и репродуктивной динамикой липидного обмена, реорганизации HDL (ввиду согласованности всех обменных процессов в организме) не нарушали основного принципа осмотического гомеостаза — изотоничности жидкостей организма. Свойство олигомеров при ассоциации/диссоциации менять общее число осмотически активных частиц в плазме и ISF, вероятно, способствовало “выравниванию” осмоляльности жидкостей. Такая реализация осмотической функции HDL не связана напрямую с соленостью среды обитания, но позволяет поддерживать осмотический гомеостаз в любых переносимых организмом соленостных условиях среды. Подобные реорганизации олигомеров ApoA отмечены и у других Teleostei (Андреева и др., 2015а; Андреева, 2017). “Прямое” влияние солености на сывороточные олигомеры леща и плотвы, вероятно, также приводит к “выравниванию” осмоляльности плазмы и ISF, способствуя увеличению числа осмотически активных частиц в ISF, где концентрация белка ниже, чем в плазме.

Отсутствие в DB Proteins NCBI сведений о белках “немодельных” видов не позволяет связать варьирование тканевой экспрессии ApoA и содержания ApoA в крови рыб с наличием или отсутствием у них Alb. Однако несомненно, что различия в содержании и организации ApoA (HDL) плазмы отражают влияние внешних факторов прежде всего на липидный обмен, а через него и на белки-переносчики. Температура определяет липидный профиль и соответствующий ему профиль переносчиков; соленость влияет на этот профиль через разную эффективность FA в липидном обмене пресноводных и морских рыб (Babin, Vernier, 1989), формируя характерный для

данной среды структурный профиль ApoA и HDL, разные варианты которых (мономеры и олигомеры ApoA; насцентные, зрелые HDL) имеют разное сродство к липидам.

ЭВОЛЮЦИОННОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ. “МОРСКОЙ” И “ПРЕСНОВОДНЫЙ” ТИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТЕОМА ПЛАЗМЫ

Несмотря на недостаточность сведений в вопросе происхождения общего предка рыб, данные разных авторов относительно осмоляльности IFE клады “Teleostei — Tetrapoda” показывают величину около 8–9‰, косвенно указывающую на ее мезогаляинное происхождение (Хлебович, 1974; Halstead, 1985; Evans, Claiborne, 2009). Предполагается, что при такой солености формировались первичные белковые системы (Хлебович, 1974). В подобных условиях белки IFE предков рыб могли быть организованы в виде отдельных или слабо ассоциированных друг с другом полипептидных цепей (Andreeva, 2012). При освоении рыбами пресных вод белки IFE могли объединяться в комплексы, что снижало онкотическое давление крови и стабилизировало процессы CF в гипотоничной по отношению к IFE среде. Стабильно высокое содержание олигомеров ApoA (в составе HDL) в крови пресноводных рыб согласуется с данной моделью. При освоении высокосолённых акваторий могла иметь место противоположная тенденция: белковые ассоциаты “разваливались” на отдельные белки, что в условиях гипертоничной внешней среды способствовало повышению онкотического и общего осмотического давления крови и защите организма от обезвоживания. Максимальные уровни гетерогенности НМ-фракций плазмы морских видов рыб согласуются с данной моделью.

Нестабильное присутствие ApoA в составе НМ-фракций морских Teleostei можно объяснить разными эволюционными сценариями расселения рыб. Большинство исследователей считают, что смена древними рыбами соленостных условий включает несколько этапов. Первые рыбы, появившиеся в морской (Nielsen et al., 2012; Kültz et al., 2016) или солоноватоводной (Хлебович, 1974) среде, заселили пресные воды до появления Actinopterygii, затем в ходе второй волны эволюционной экспансии вновь освоили морские акватории, но уже после появления Teleostei. Исходя из разных эволюционных сценариев (SW → FW; BW → FW; FW → SW), рыбы всякий раз оказывались перед проблемой адаптации своей IFE к осмотическим условиям среды обитания на основе ранее сформированного протеома IFE либо из мономерных белков (“морской” тип протеома плазмы), либо из белковых ассоциатов — олигомеров и олигомерных комплексов (“пресновод-

ный” тип) (Andreeva, 2012). Стабилизированные нековалентными связями олигомеры ApoA в составе HDL идеально подходят на роль таких ассоциатов в составе IFE, способных и к ассоциации, и к диссоциации у рыб с разным типом осморегуляции и в разных соленостных условиях среды. Таким образом, целесообразность присутствия в крови рыб белковых ассоциатов по типу HDL может быть обусловлена их стабилизирующим влиянием на осмотические отношения организма с внешней средой и на CF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При единой структуре протеома плазмы всех позвоночных, рыб отличают расширенный белковый состав HM-фракции и обилие в ней олигомерных ApoA в составе насцентных и зрелых HDL. У Teleostei (высших и низших) в крови доминируют ApoA (HDL). В отличие от Alb, участвующего в липидном транспорте на заключительном этапе передачи липидов от Apo клеткам, апо-липопротеины охватывают все этапы прямого и обратного транспорта липидов. Это позволяет предположить возможность организации липидных потоков в крови рыб и без участия Alb. Такому “безальбуминовому” транспорту способствуют (1) синтез Apo в более широком, по сравнению с Alb, спектре тканей; (2) высокое содержание в крови HDL и, как следствие, большой объем транспорта липидов с их помощью по сравнению с Alb, который имеет ограниченное число сайтов связывания FA; (3) более широкий спектр транспортируемых с помощью HDL классов липидов по сравнению с Alb; (4) более широкий спектр задач, решаемых с помощью HDL (прямой и обратный транспорт липидов); (5) большая конформационная гибкость молекул ApoA-I; (6) разнообразие способов передачи липидов клеткам с помощью HDL (пассивный и рецептор-опосредованный транспорт) и (7) широкий размерно-композиционный ряд HDL, в котором разные формы ApoA за счет разного сродства к лигандам охватывают и контролируют все липидные потоки в IFE.

Помимо оптимизации липидного обмена, HDL рыб проявляют осмотическую активность (Andreeva и др., 2015a, б; Andreeva et al., 2017). Поскольку в крови Teleostei доминируют именно HDL, имеющие компактные размеры и гидрофильную поверхность, то их вклад в COP плазмы может быть достаточно высоким по сравнению с вкладом других белков. Предполагаемая осмотическая активность HDL реализуется у рыб в отличие от Mammalia условиях: при низкой скорости кровообращения и несовершенной (лишенной клапанов) лимфатической системе, вследствие чего белок плазмы накапливается в ISF (Kotlowska et al., 2013). По этой причине у рыб величина градиента концентрации белка между плазмой и ISF

может быть незначительной, причем она сильно варьирует в течение года (Andreeva и др., 2015б; Andreeva et al., 2017). Именно в таких условиях эффективным фактором поддержания COP и стабилизации CF могут выступать не Alb, а HDL, реорганизации которых, вероятно, поддерживают изотоничность плазмы и ISF. Между тем у Mammalia осмотическая активность Alb реализуется при высокой скорости кровообращения и высоком градиенте белка между плазмой и ISF; в данных условиях большую роль играет поверхность Alb, которая, притягивая неорганические катионы, удерживает внутри сосудов воду, создавая и поддерживая таким образом COP. У рыб альбумин в основном гликирован и, возможно, по этой причине не столь эффективен в связывании катионов и воды. Однако в условиях нестабильного градиента белка между плазмой и ISF, а также скоплений белка в интерстициальном пространстве это свойство Alb, вероятно, не имеет большого значения для стабилизации IFE. Гипотеза об участии HDL в осморегуляции рыб требует экспериментальной верификации, однако изложенные аргументы косвенно указывают на ее конструктивность.

Высокая представленность HDL в крови всех рыб (филогенетически более древних и более молодых, морских и пресноводных, имеющих и не имеющих Alb в составе IFE), а также способность HDL реагировать различным образом (реорганизации, изменение тканевой экспрессии и др.) на изменение средовых факторов позволяют предположить существование у Pisces анцестрального и консервативного способа стабилизации обменных процессов с их участием. Предположения о LP как о заменяющих альбумины белках в крови рыб высказывались и ранее (DeSmet et al., 1998; Metcalf et al., 1999; Noël et al., 2010), однако лишь в контексте участия в липидном транспорте. Между тем диапазон функций ApoA в составе HDL рыб включает не только липидный обмен и стабилизацию водного баланса, но и участие в иммунной защите и регенерации (Harel et al., 1990; Ndiaye et al., 2000; Concha et al., 2003, 2004; Braceland et al., 2013), что в целом указывает на полифункциональную природу HDL.

Представленные в обзоре материалы позволяют говорить о большом вкладе в расширение функций HDL рыб и ApoA-I, и ApoA-II (Apo-14). В отличие от Mammalia, у рыб ApoA экспрессированы в разных тканях (в том числе в тканях первой линии “обороны”), что, вероятно, способствует формированию функциональной разнокачественности HDL. И если в ветви, которая привела к Mammalia, произошло (в значительной степени) разделение функций липидного транспорта и осморегуляции между LP и Alb, то в ветви, приведшей к Teleostei, высшие представители которой потеряли Alb, анцестральный механизм ста-

билизации липидного и водного обмена с помощью HDL, вероятно, совершенствовался в направлении расширения участия HDL в разных обменных процессах организма.

“Расширению” функций HDL, несомненно, способствовали WGD. Вероятно, в результате дубликаций появились множественные копии генов аполипопротеинов. Паралоги, возникшие из исходного гена, проходя в ходе дивергенции через стадии субфункционализации и неофункционализации, приобрели новые свойства и существенно расширили функциональный диапазон HDL, что позволило скомпенсировать потерю костистыми рыбами некоторых генов, в том числе гена альбумина. У *D. rerio* обнаружены паралоги генов *apoA-I* (*apoA-Ia*, *apoA-Ib*), *apoB* (*apoBa*, *apoBb.1*, *apoBb.2*), *apoE* (*apoEa*, *apoEb*) и *apoA-IV* (*apoA-IVa*, *apoA-IVb.1*, *apoA-IVb.2*, *apoA-IVb.3*) (Otis et al., 2015). Подобные процессы описаны на примере ряда генов у данио, колюшки, фугу и других костистых рыб (Озернюк, Мюге, 2013).

Учитывая доминирующую роль липидов в энергетическом обмене рыб, можно предположить, что эволюция липидного обмена и других функций на основе HDL происходила параллельно и они стали универсальными регуляторами метаболизма. Данная точка зрения согласуется с современным взглядом на HDL как на “платформу” для сборки белковых комплексов с новыми функциями (Vaisar, 2012). Использование Pisces в качестве модели для исследования таких “платформ” является вполне оправданным, так как позволяет оценить диапазон функциональной разнокачественности HDL у пойкилотермных низших позвоночных, способных адаптироваться в широком интервале условий среды обитания. Протеом плазмы позвоночных является устойчивой белковой системой, способной компенсировать функции отдельных белков, утраченных в ходе эволюции, и приспосабливаться к разным условиям среды за счет механизмов, изначально заложенных в протеоме IFE предковых форм.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания АААА-А18-118012690123-4 при поддержке гранта РФФИ №16-04-00120-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андреева А.М. Роль структурной организации белков плазмы крови в стабилизации водного обмена костистых рыб (Teleostei) // Вопр. ихтиологии. 2010. Т. 50. № 4. С. 570–576.
- Андреева А.М. Стехиометрия белковых агрегатов плазмы рыб // Тр. ИБВВ РАН. Генетика и биохимия водных животных. 2017. Вып. 80(83). С. 5–19.
- Андреева А.М., Ламаш Н.Е., Серебрякова М.В. и др. Реорганизация низкомолекулярной фракции белков плазмы в годовом цикле карповых рыб // Биохимия. 2015а. Т. 80. № 2. С. 256–268.
- Андреева А.М., Ламаш Н.Е., Серебрякова М.В. и др. Сезонная динамика капиллярной фильтрации белков плазмы крови в стабилизации водного обмена у дальневосточных красноперок рода *Tribolodon* (Cyprinidae) // Вопр. ихтиологии. 2015б. Т. 55. № 5. С. 586–597.
- Андреева А.М., Рябцева И.П., Федоров Р.А. Организация белковых комплексов плазмы у костистых рыб // Тр. ИБВВ РАН. Генетика и биохимия водных животных. 2015в. Вып. 72(75). С. 5–16.
- Детлаф А.А., Яворский Б.М. Курс физики: Учеб. пособ. для вузов. М.: Высшая школа. 1989. 113 с.
- Кирпичников В.С. Генетика и селекция рыб. Л.: Наука. 1987. 520 с.
- Кузьмин Е.В., Кузьмина О.Ю. Анализ изменчивости альбуминов сыворотки крови русского (*Acipenser gueldenstaedtii*) и сибирского (*Acipenser baerii*) осетров // Вопр. рыболовства. 2012. Т. 13. № 1(49). С. 107–124.
- Озернюк Н.Д., Мюге Н.С. Крупномасштабные дубликации генов и дивергенция паралогичных генов на примере рыб // Генетика. 2013. Т. 49. № 1. С. 73–80.
- Титов В.Н. Становление в филогенезе переноса в межклеточной среде и активного поглощения клетками полиеновых жирных кислот последовательно в липопротеинах высокой плотности, липопротеинах низкой плотности и апоЕ-липопротеинах высокой плотности // Клинич. лаб. диагностика. 2015. Т. 60. № 6. С. 4–14.
- Хлебович В.В. Критическая соленость биологических процессов. Л.: Наука. 1974. 236 с.
- Шульман Г.Е. Элементы физиологии и биохимии общего и активного обмена у рыб. Киев: Наукова думка. 1978. 204 с.
- Anderson N.L., Polanski M., Pieper R. et al. The human plasma proteome: a nonredundant list developed by combination of four separate sources // Mol. Cell. Proteomics. 2004. V. 3. P. 311–326.
- Андреева А.М. Structural and functional organization of fish blood proteins. N.Y.: Nova Science Publ. 2012. 188 p.
- Андреева А.М., Серебрякова М.В., Ламаш Н.Е. Oligomeric protein complexes of apolipoproteins stabilize the internal fluid environment of organism in redfins of the *Tribolodon* genus [Pisces; Cypriniformes, Cyprinidae] // Comp. Biochem. Physiol. Part D: Genomics Proteomics. 2017. V. 22. P. 90–97.
- Anguizola J., Matsuda R., Barnaby O.S. et al. Review: Glycation of human serum albumin // Clin. Chim. Acta. 2013. V. 425. P. 64–76.

- Aoyagi Y., Ikenaka T., Ichida F. alpha-Fetoprotein as a carrier protein in plasma and its bilirubin-binding ability // *Cancer Res.* 1979. V. 39. № 9. P. 3571–3574.
- Arrese E.L., Canavoso L.E., Jouni Z.E. et al. Lipid storage and mobilization in insects: current status and future directions // *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2001. V. 1. № 1. P. 7–17.
- Babaei F., Ramalingam R., Tavendale A. et al. Novel blood collection method allows plasma proteome analysis from single zebrafish // *J. Proteome Res.* 2013. V. 12. № 4. P. 1580–1590.
- Babin P.J. Plasma lipoprotein and apolipoprotein distribution as a function of density in the rainbow trout (*Salmo gairdneri*) // *Biochem. J.* 1987. V. 246. № 2. P. 425–429.
- Babin P.J., Vernier J.M. Plasma lipoproteins in fish // *J. Lipid Res.* 1989. V. 30. P. 467–489.
- Berenthaler P., Epping K., Schmitz G. et al. Molecular characterization of EmABP, an apolipoprotein A-I binding protein secreted by the *Echinococcus multilocularis* metacystode // *Infect. Immun.* 2009. V. 77. № 12. P. 5564–5571.
- Borhani D.W., Rogers D.P., Engler J.A., Brouillette C.G. Crystal structure of truncated human apolipoprotein A-I suggests a lipid-bound conformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. V. 94. № 23. P. 12291–12296.
- Braasch I., Gehrke A.R., Smith J.J. et al. The spotted gar genome illuminates vertebrate evolution and facilitates human-teleost comparisons // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 4. P. 427–437.
- Braceland M., Bickerdike R., Tinsley J. et al. The serum proteome of Atlantic salmon, *Salmo salar*, during pancreas disease (PD) following infection with salmonid alphavirus subtype 3 (SAV3) // *J. Proteomics.* 2013. V. 94. P. 423–436.
- Byrnes L., Gannon F. Atlantic salmon (*Salmo salar*) serum albumin: cDNA sequence, evolution, and tissue expression // *DNA Cell Biol.* 1990. V. 9. № 9. P. 647–655.
- Canavoso L.E., Jouni Z.E., Karnas K.J. et al. Fat metabolism in insects // *Annu. Rev. Nutr.* 2001. V. 21. P. 23–46.
- Chen J., Shi H., Hu H.Q. et al. Apolipoprotein A-I, a hyperosmotic adaptation-related protein in ayu (*Plecoglossus altivelis*) // *Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Mol. Biol.* 2009. V. 152. P. 196–201.
- Choudhury M., Yamada S., Komatsu M. et al. Homologue of mammalian apolipoprotein A-II in non-mammalian vertebrates // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2009. V. 41. № 5. P. 370–378.
- Concha M.I., Molina S., Oyarzún C. et al. Local expression of apolipoprotein A-I gene and a possible role for HDL in primary defence in the carp skin // *Fish Shellfish Immunol.* 2003. V. 14. № 3. P. 259–273.
- Concha M.I., Smith V.J., Castro K. et al. Apolipoproteins A-I and A-II are potentially important effectors of innate immunity in the teleost fish *Cyprinus carpio* // *Eur. J. Biochem.* 2004. V. 271. № 14. P. 2984–2990.
- Curry S., Mandelkow H., Brick P., Franks N. Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites // *Nat. Struct. Biol.* 1998. V. 5. № 9. P. 827–835.
- De Smet H., Blust R., Moens L. Absence of albumin in the plasma of the common carp *Cyprinus carpio*: binding of fatty acids to high density lipoprotein // *Fish Physiol. Biochem.* 1998. V. 19. № 1. P. 71–81.
- Deutsch H.F., McShan W.H. Biophysical studies of blood plasma proteins; electrophoretic studies of the blood serum proteins of some lower animals // *J. Biol. Chem.* 1949. V. 180. № 1. P. 219–234.
- Dietrich M.A., Arnold G.J., Nynca J. et al. Characterization of carp seminal plasma proteome in relation to blood plasma // *J. Proteomics.* 2014. V. 98. P. 218–232.
- Dietrich M.A., Nynca J., Adamek M. et al. Expression of apolipoprotein A-I and A-II in rainbow trout reproductive tract and their possible role in antibacterial defence // *Fish Shellfish Immunol.* 2015. V. 45. P. 750–756.
- Dziegielewska K.M., Evans C.A., Fossan G. et al. Proteins in cerebrospinal fluid and plasma of fetal sheep during development // *J. Physiol.* 1980. V. 300. P. 441–455.
- Evans D.H., Claiborne J.B. Osmotic and ionic regulation in fishes // *Osmotic and Ionic Regulation: Cells and Animals* (ed. D.H. Evans). Boca Raton, Fla.: CRC Press. 2009. P. 295–366.
- Ghuman J., Zunszain P.A., Petitpas I. et al. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin // *J. Mol. Biol.* 2005. V. 353. № 1. P. 38–52.
- Gray J.E., Doolittle R.F. Characterization, primary structure, and evolution of lamprey plasma albumin // *Protein Sci.* 1992. V. 1. № 2. P. 289–302.
- He X.M., Carter D.C. Atomic structure and chemistry of human serum albumin // *Nature.* 1992. V. 358. № 6383. P. 209–215.
- Halstead L.B. The vertebrate invasion of fresh water // *Philos. Trans. R. Soc. B.* 1985. V. 309. P. 243–258.
- Harel A., Fainaru M., Rubinstein M. et al. Fish apolipoprotein-A-I has heparin binding activity: implication for nerve regeneration // *J. Neurochem.* 1990. V. 55. № 4. P. 1237–1243.
- Ibdah J.A., Krebs K.E., Phillips M.C. The surface properties of apolipoproteins A-I and A-II at the lipid/water interface // *Biochim. Biophys. Acta.* 1989. V. 1004. № 3. P. 300–308.
- Jerkovic L., Voegelé A.F., Chwatal S. et al. Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression // *J. Proteome Res.* 2005. V. 4. № 3. P. 889–899.
- Keyvanfar A. Serologie et immunologie de deux especes de thonides (*Germo alalunga* Gmelin et *Thunnus thynnus* Linne) de l'Atlantique et de la Mediterranee // *Rev. Trav. Inst. Peches Marit.* 1962. V. 26. № 4. P. 407–456.
- Koltowska K., Betterman K.L., Harvey N.L., Hogan B.M. Getting out and about: the emergence and morphogenesis of the vertebrate lymphatic vasculature // *Development.* 2013. V. 140. P. 1857–1870.
- Kragh-Hansen U. Structure and ligand binding properties of human serum albumin // *Dan. Med. Bull.* 1990. V. 37. № 1. P. 57–84.
- Kültz D. Physiological mechanisms used by fish to cope with salinity stress // *J. Exp. Biol.* 2015. V. 218. P. 1907–1914.
- Kültz D., Li J., Paguio D., Pham T. et al. Population-specific renal proteomes of marine and freshwater three-spined sticklebacks // *J. Proteomics.* 2016. V. 135. P. 112–131.
- Lamant M., Smih F., Harmancey R. et al. ApoO, a novel apolipoprotein, is an original glycoprotein up-regulated by diabetes in human heart // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 47. P. 36289–36302.

- Larsson M., Pettersson T., Carlström A. Thyroid hormone binding in serum of 15 vertebrate species: isolation of thyroxine-binding globulin and prealbumin analogs // Gen. Comp. Endocrinol. 1985. V. 58. № 3. P. 360–375.
- Levitt D., Levitt M. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements // Int. J. Gen. Med. 2016. V. 9. P. 229–255.
- Li L., Chen J., Mishra V. et al. Double belt structure of discoidal high density lipoproteins: molecular basis for size heterogeneity // J. Mol. Biol. 2004. V. 343. P. 1293–1311.
- Li C., Tan X.F., Lim T.K. et al. Comprehensive and quantitative proteomic analyses of zebrafish plasma reveals conserved protein profiles between genders and between zebrafish and human // Sci. Rep. 2016. V. 6. № 24329. P. 1–15.
- Li S., Cao Y., Geng F. Genome-wide identification and comparative analysis of albumin family in vertebrates // Evol. Bioinf. Online. 2017. V. 13. P. 1–6.
- Lichenstein H.S., Lyons D.E., Wurfel M.M. et al. Afamin is a new member of the albumin, alpha-fetoprotein, and vitamin D-binding protein gene family // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. № 27. P. 18149–18154.
- Liotta L.A., Petricoin E.F. Serum peptidome for cancer detection: spinning biologic trash into diagnostic gold // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. № 1. P. 26–30.
- Low C.F., Shamsudin M.N., Chee H.Y. et al. Putative apolipoprotein A-I, natural killer cell enhancement factor and lysozyme g are involved in the early immune response of brown-marbled grouper, *Epinephelus fuscoguttatus*, Forskal, to *Vibrio alginolyticus* // J. Fish Dis. 2013. V. 37. № 8. P. 693–701.
- Lucitt M.B., Price T.S., Pizarro A. et al. Analysis of the zebrafish proteome during embryonic development // Mol. Cell. Proteomics. 2008. V. 7. № 5. P. 981–994.
- Lund-Katz S., Phillips M. High density lipoprotein structure–function and role in reverse cholesterol transport // Subcell. Biochem. 2010. V. 51. P. 183–227.
- Magnadóttir B., Lange S. Is Apolipoprotein A-I a regulating protein for the complement system of cod (*Gadus morhua* L.)? // Fish Shellfish Immunol. 2004. V. 16. № 2. P. 265–269.
- Majorek K.A., Porebski P.J., Dayal A. et al. Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins // Mol. Immunol. 2012. V. 52. № 3–4. P. 174–182.
- Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2013. V. 50. № 1. P. 1–22.
- Metcalfe V., Brennan S., Chambers G., George P. The albumins of Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) and brown trout (*Salmo trutta*) appear to lack a propeptide // Arch. Biochem. Biophys. 1998a. V. 350. № 2. P. 239–244.
- Metcalfe V.J., Brennan S.O., Chambers G.K., George P.M. The albumin of the brown trout (*Salmo trutta*) is a glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta. 1998b. V. 1386. № 1. P. 90–96.
- Metcalfe V.J., Brennan S.O., George P.M. The Antarctic toothfish (*Dissostichus mawsoni*) lacks plasma albumin and utilises high density lipoprotein as its major palmitate binding protein // Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Mol. Biol. 1999. V. 124. № 2. P. 147–155.
- Metcalfe V.J., George P.M., Brennan S.O. Lungfish albumin is more similar to tetrapod than to teleost albumins: purification and characterization of albumin from the Australian lungfish, *Neocaradodus forsteri* // Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Mol. Biol. 2007. V. 147. № 3. P. 428–437.
- Michelis R., Sela S., Zeitun T. et al. Unexpected normal colloid osmotic pressure in clinical states with low serum albumin // PLoS One. 2016. V. 11. № 7. e0159839.
- Minchiotti L., Galliano M., Kragh-Hansen U., Peters T.Jr. Mutations and polymorphisms of the gene of the major human blood protein, serum albumin // Hum. Mutat. 2008. V. 29. № 8. P. 1007–1016.
- Moore D.H. Species differences in serum protein patterns // J. Biol. Chem. 1945. V. 161. P. 21–32.
- Moreno F.J., Clemente A. 2S albumin storage proteins: What makes them food allergens? // Open Biochem. J. 2008. V. 2. P. 16–28.
- Morris B. The proteins and lipids of the plasma of some species of Australian fish and salt water fish // J. Cell. Physiol. 1959. V. 54. № 3. P. 221–230.
- Murata M., Sugimoto C., Kodama H., Onuma M. N-terminal amino acid sequence of a 28 kDa major serum high density lipoprotein of the rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* // Jpn. J. Vet. Res. 1994. V. 42. № 2. P. 89–94.
- Nguyen M., Kurtz I. Quantitative interrelationship between Gibbs-Donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentration // J. Appl. Physiol. 2006. V. 100. P. 1293–1300.
- Nielsen U.N., Wall D.H., Adams B.J. et al. The ecology of pulse events: insights from an extreme climatic event in a polar desert ecosystem // Ecosphere. 2012. V. 3. № 2. P. 1–15.
- Ndiaye D., Katoh H., Ge Y.P. et al. Monoclonal antibodies to plasma high density lipoprotein (HDL) of eel (*Anguilla japonica*) // Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Mol. Biol. 2000. V. 125. № 4. P. 473–482.
- Noël E.S., Reis M., Arain Z., Ober E.A. Analysis of the Albumin/ α -Fetoprotein/Afamin/Group specific component gene family in the context of zebrafish liver differentiation // Gene Expression Patterns. 2010. V. 10. № 6. P. 237–243.
- Olson K.R., Kinney D.W., Dombkowski R.A., Duff D.W. Transvascular and intravascular fluid transport in the rainbow trout: revisiting Starling's forces, the secondary circulation and interstitial compliance // J. Exp. Biol. 2003. V. 206. P. 457–467.
- Otis J., Zeituni E.M., Thierer J.H. et al. Zebrafish as a model for apolipoprotein biology: comprehensive expression analysis and a role for ApoA-IV in regulating food intake // Dis. Model. Mech. 2015. V. 8. № 3. P. 295–309.
- Otterbein L.R., Cosio C., Graceffa P., Dominguez R. Crystal structures of the vitamin D-binding protein and its complex with actin: structural basis of the actin-scavenger system // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. V. 99. № 12. P. 8003–8008.
- Pasquier J., Cabau C., Nguyen T. et al. Gene evolution and gene expression after whole genome duplication in fish: the PhyloFish database // BMC Genomics. 2016. V. 17. № 368. P. 1–10.

- Power D.M., Elias N.P., Richardson S.J. et al. Evolution of the thyroid hormone-binding protein, transthyretin // Gen. Comp. Endocrinol. 2000. V. 119. P. 241–255.
- Pownall H.J., Hickson D., Gotto A.M. Jr. Thermodynamics of lipid-protein association. The free energy of association of lecithin with reduced and carboxymethylated apolipoprotein A-II from human plasma high density lipoprotein // J. Biol. Chem. 1981. V. 256. № 19. P. 9849–9854.
- Saber M.A., Stöckbauer P., Morávek L., Meloun B. Disulfide bonds in human serum albumin // Collect. Czech. Chem. Commun. 1977. V. 42. P. 564–579.
- Saito H., Lund-Katz S., Phillips M. Contributions of domain structure and lipid interaction to the functionality of exchangeable human apolipoproteins // Prog. Lipid Res. 2004. V. 43. P. 350–380.
- Salem M., Xiao C., Womack J. et al. A microRNA repertoire for functional genome research in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // Mar. Biotechnol. 2010. V. 12. № 4. P. 410–429.
- Schoentgen F., Metz-Boutigue M.H., Jollès J. et al. Complete amino acid sequence of human vitamin D-binding protein (group-specific component): evidence of a three-fold internal homology as in serum albumin and alpha-fetoprotein // Biochim. Biophys. Acta. 1986. V. 871. № 2. P. 189–198.
- Schulz G.E., Schirmer R.H. Principles of Protein Structure. New York: Springer-Verlag. 1979. 314 p.
- Segrest J.P., Jones M.K., Klon A.E. et al. A detailed molecular belt model for apolipoprotein A-I in discoidal high density lipoprotein // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. № 45. P. 31755–31758.
- Sharony R., Zadik I., Parvari R. Congenital deficiency of alpha-feto-protein // Eur. J. Hum. Genet. 2004. V. 12. № 10. P. 871–874.
- Silva R.A., Huang R., Morris J. et al. Structure of apolipoprotein A-I in spherical high density lipoproteins of different sizes // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2008. V. 105. № 34. P. 12176–12181.
- Tarallo A., Angelini C., Sanges R. et al. On the genome base composition of teleosts: the effect of environment and lifestyle // BMC Genomics. 2016. V. 17. № 173. P. 2–10.
- Teramoto T. Structure and function of apolipoproteins // Nihon Rinsho. 1994. V. 52. № 12. P. 3100–3107.
- Therriault D.G., Taylor J.F. Dimerization of serum albumin on extraction with an organic solvent // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1960. V. 3. P. 560–565.
- Tipsmark C.K., Jørgensen C., Brande-Lavridsen N. et al. Effects of cortisol, growth hormone and prolactin on gill claudin expression in Atlantic salmon // Gen. Comp. Endocrinol. 2009. V. 163. № 3. P. 270–277.
- Tiselius A. Electrophoresis of serum globulin: Electrophoretic analysis of normal and immune sera // Biochem. J. 1937. V. 31. № 9. P. 1464–1477.
- Tsai P.L., Chen C.H., Huang C.J. et al. Purification and cloning of an endogenous protein inhibitor of carp nephrosin, an astacin metalloproteinase // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 12. P. 11146–11155.
- Vaisar T. Proteomics investigations of HDL: challenges and promise // Curr. Vasc. Pharmacol. 2012. V. 10. P. 410–421.
- Wicher K.B., Fries E. Haptoglobin, a hemoglobin-binding plasma protein, is present in bony fish and mammals but not in frog and chicken // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V. 103. № 11. P. 4168–4173.
- Xu Y., Ding Z. N-terminal sequence and main characteristics of Atlantic salmon (*Salmo salar*) albumin // Prep. Biochem. Biotechnol. 2005. V. 35. № 4. P. 283–290.
- Zhang D. Homology between DUF784, DUF1278 domains and the plant prolamin superfamily typifies evolutionary changes of disulfide bonding patterns // Cell Cycle. 2009. V. 8. № 20. P. 3428–3430.
- Zhang J., Lang L., Zhu Z. et al. Clinical translation of an albumin-binding PET Radiotracer ⁶⁸Ga-NEB // J. Nucl. Med. 2015. V. 56. № 10. P. 1609–1614.
- Zilić S.M., Barać M.B., Pesić M.B. et al. Characterization of proteins from kernel of different soybean varieties // J. Sci. Food Agric. 2011. V. 91. № 1. P. 60–67.

The Strategies of Organization of the Fish Plasma Proteome: with and without Albumin

A. M. Andreeva

Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences, Borok 152742, Russia

Various principles of organization of the blood plasma proteome are considered using the example of teleost fishes, lower members of which contain albumin (Alb), and higher members have lost it. Albumin, creating the colloid osmotic pressure of blood plasma and involved in lipid (LP) transport and other functions, is opposed to the multifunctional potential of high-density lipoproteins (HDL) which dominate in blood of bony fishes and, probably, compensate for the lack of Alb in higher Teleostei. The elements of the structural organization and functions of two proteins – albumin and apolipoprotein A (as a part of HDL) – dominant in blood of fish, the features of the plasma proteome in marine and freshwater fishes, and the hypothesis of evolution of the plasma proteome and the special strategy of osmoregulation in Teleostei (with the involvement of serum HDL and without Alb) are considered. Two strategies of fish blood plasma proteome organization are noted: on the branch that led to Teleostei, an expansion of the size–compositional range of lipoproteins and an increase in the role of HDL in metabolic processes occurred; on the branch that led to Mammalia, there was a separation of lipid transport and osmoregulation functions between LP and Alb and an increase in the Alb content in plasma.

Keywords: Teleostei, blood plasma, albumins, apolipoproteins, HDL