

УДК 577.151

МИКРОБНЫЕ СУЛЬФАТАЗЫ

С.В. Швецова¹, А.А. Кульминская^{1,2*}

(¹Лаборатория энзимологии Петербургского института ядерной физики имени Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»; ²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого; *e-mail: kulminskaya_aa@pnpi.nrcki.ru)

Способность всех организмов расщеплять или модифицировать сульфатированные соединения обусловлена наличием у них ферментов сульфатаз. Сульфатазы (КФ 3.1.6.) отщепляют сульфатные группы от молекул разной химической природы, действуя по различным механизмам, и представляют собой весьма гетерогенную группу ферментов. Наиболее хорошо изученными являются сульфатазы человека, поскольку они играют важную роль в некоторых физиологических процессах. Микробные сульфатазы практически не изучены на биохимическом уровне и их потенциал остается «в тени». В данном обзоре обобщены результаты исследований сульфатаз из бактерий и низших эукариотических организмов, их связь с установленными закономерностями в современной классификации этих ферментов и потенциальные пути прикладного применения сульфатаз.

Ключевые слова: сульфатированные соединения, *para*-нитрофенил сульфат, арилсульфатаза, сульфатаза, α -формилглицин, мицелиальные грибы, функциональная роль, применение.

1. Разнообразие серосодержащих соединений в природе

Все живое для роста и развития нуждается в сере, поскольку этот элемент входит в состав аминокислот цистеина и метионина, а также S-аденозил метионина, неотъемлемых строительных блоков всех организмов [1]. Кроме того, сера входит в состав разнообразных кофакторов ферментов (биотин, коэнзим А, коэнзим Q, тиамин, липоевая кислота), а также играет важную роль в большинстве окислительно-восстановительных процессах [2]. В природе сера образуется путем ассимиляции неорганического сульфата растениями и бактериями [3–5], а количество органической серы коррелирует с уровнями углерода и азота – основных компонентов органической составляющей почв [6]. Выделяют две основные группы органических серосодержащих соединений: сульфатированные эфиры (C–O–S) и C-связанная сера (C–S). Реже встречаются сульфаматы (C–N–S) и сера в составе гетероциклических соединений [7]. Сульфатированные эфиры в почве обнаружены в виде компонентов соединительной ткани и продуктов метаболизма млекопитающих и организмов, обитающих в почве. Некоторые почвенные бактерии могут синтезировать внеклеточные полисахариды с сульфатированной эфирной группой, а мицелиальные грибы, в том числе *Aspergillus oryzae*, способны синтезировать тирозин-*O*-сульфат и другие алкилсульфаты [8]. *Fusarium sambucinum* B10.2 продуцирует тетрациклический тритерпе-

новый сульфат (самбацит), обладающий антибактериальной и фунгицидной активностью [9]. В лишайниках, морских водорослях, растениях и микроскопических грибах обнаружен холин-*O*-сульфат – соединение, важное для роста и развития организмов. В клетке он выполняет функции запасного питательного источника серы, азота и углерода [10], а также выступает в качестве осмопротектанта, позволяющего справляться организму с осмотическим стрессом [11].

У многих высших грибов происходят синтез и накопление холин-*O*-сульфата в мицелии, конидиоспорах и аскоспорах [12], тогда как у бактерий это соединение выделяется в окружающую среду [8]. У высших растений холин-*O*-сульфат – мажорный компонент сульфатного метаболизма. В листьях и корнях кукурузы (*Zea mays*), ячменя (*Hordeum vulgare*) и подсолнечника (*Helianthus annuus*) он составляет 5–15% от общего количества растворимой серы [13; 14]. Среди вторичных метаболитов растений встречаются сульфатированные флавоноиды и сульфатированные производные жасминовой кислоты [15–17], гликозинолаты (защитные метаболиты в крестоцветных), а также сульфатированные тиогликозиды [18, 19].

Наиболее широко изучены такие сульфатированные соединения, как сульфатированные гликозамингликаны (ГАГ) [20–23], представляющие собой главную составную часть внеклеточного матрикса, принимающую участие во многих физиологических процессах. Эти соединения широко

распространены как среди наземных организмов, так и среди организмов морского происхождения. В медицине используются такие типичные представители ГАГ, как гепарин, хондроитин сульфат и кератансульфат. Глюкозаминогликаны состоят из повторяющихся дисахаридных блоков, состоящих из чередующегося гексозамина и гексурановой кислоты/галактозы.

Морские беспозвоночные синтезируют уникальные полисахариды – сульфатированные галактаны и фуканы [20, 24]. Основными компонентами клеточной стенки макрофитов считаются сульфатированные галактаны, ульваны (главные составляющие клеточных стенок зеленых водорослей), агар, каррагинаны и порфираны (в красных водорослях), сульфатированные фукоиданы (в бурых водорослях), флоротанины (сульфатированные и/или галогенированные полифенолы красных и коричневых макроводорослей) [25–28]. Как правило, эти соединения обладают достаточно большим молекулярным весом (≥ 100 кДа) и по сравнению с ГАГ имеют более высокую степень сульфатирования. Морские лилии *Alloeocomatella polycladia* продуцируют холестерол сульфат и несколько ароматических сульфатированных соединений [29]. Кроме ГАГ, для позвоночных и млекопитающих характерны также сульфатированные гликофинголипиды [30] и сульфатированные стероиды [31–33].

Кроме сульфатированных соединений природного происхождения, в окружающей среде присутствует много первичных и вторичных эфиров алкилсульфатов: поверхностно-активные вещества, гербициды, аэрозоли, используемые в косметических, медицинских, сельскохозяйственных, промышленных целях и представляющие экологическую угрозу для почвенных и водных экосистем [34–38].

2. Сульфатазы

Очевидно, что все соединения, содержащие серу в органически связанной форме, в природе синтезируются и утилизируются благодаря комплексу специфических ферментов. В процессах присоединения или удаления сульфатных групп задействованы в основном такие ферменты, как сульфотрансферазы и сульфатазы [18, 39]. Члены семейства сульфотрансфераз найдены во всех классах организмов. Сульфотрансферазы катализируют реакции сульфатирования (называемые также сульфированием или серулированием), т.е. перенос сульфогруппы (SO_3^{2-}) с молекулы донора, например 3'-фосфоаденин-5'-фосфосульфата, на различные амины или спирты. Сульфотрансфера-

зы участвуют во многих биологических процессах, протекающих в организмах [18, 39–44].

Важную роль в круговороте и метаболизме сульфатированных соединений наряду с сульфотрансферазами играют сульфатазы. Сульфатазы – это ферменты, отщепляющие сульфатную группу либо по гидролитическому механизму (гидролазы сульфатированных эфиров (КФ 3.1.6.), сульфамидазы (КФ 3.10.1.)), либо по окислительному механизму (диоксигеназы (КФ 1.14.11.)) [45]. Сульфатазы у прокариотических и эукариотических организмов периодически исследовали на протяжении долгого времени (нескольких десятилетий), их функции незаслуженно считали ограниченными, способными лишь расщеплять органические сульфатированные соединения почв. Со временем исследования и получение новых данных о сульфатазах человека изменили представление о функциях и роли этих ферментов.

Было показано, что сульфатазная недостаточность у человека приводит к ряду наследственных лизосомальных нарушений, после чего стало понятно, что человеческие сульфатазы активно участвуют в регуляции гормонов, в процессах, связанных с возникновением раковых заболеваний, репродуктивных процессах, а также в развитии костей и хрящей [46]. На сегодняшний день во всем мире множество работ, касающихся сульфатаз, их субстратов и сульфатированных биомолекул, посвящено исследованию сульфатазной активности в тканях человека, поиску соответствующих ингибиторов стероидных сульфатаз (мишеней для терапии развития гормонально-зависимых видов рака) [33, 47–49], изучению мутаций, ответственных за проявление множественной сульфатазной недостаточности у человека [50, 51], а также исследованию роли внеклеточных человеческих сульфатаз в модификации сульфатированных гликозаминогликанов для клеточной сигнализации при развитии онкологических заболеваний [52–54]. Не менее важным, чем исследование человеческих сульфатаз, представляется изучение сульфатаз, выделенных из бактерий, низших эукариотических организмов, а также морских беспозвоночных. Это важно не только для расширения фундаментальных знаний об этом классе ферментов, но и в целях их применения в промышленности, биотехнологии и сельском хозяйстве.

2.1. Классификации сульфатаз

Поскольку сульфатазы относятся к гетерогенным ферментам, их часто характеризуют по наличию ферментативной активности в отношении

синтетических модельных субстратов и аннотируют терминами «сульфатаза» или «арилсульфатаза», что не дает точной информации о метаболической роли конкретного фермента. При этом разделение сульфатаз на два класса («арилсульфатазы» и «не арилсульфатазы») основано на активности ферментов по отношению к таким субстратам, как *пара*-нитрофенол сульфат (*n*НФС), *пара*-нитрокатехол сульфат (*n*НКС) и др. В ранней классификации [55] арилсульфатазы разделяли на две группы (I и II). Арилсульфатазы типа I имеют относительно широкую специфичность и характеризуются сравнимым сродством как к простым, так и к более сложным арилсодержащим субстратам, они практически нечувствительны к фосфатным ионам, не ингибируются сульфатом, а сульфит и цианид проявляют себя по отношению к ним как сильные ингибиторы. Арилсульфатазы типа II избирательны в гидролизе определенных арилсодержащих субстратов, сильно ингибируются фосфатом, сульфатом и сульфитом, при этом цианид и фторид не влияют на их активность. На сегодняшний день известно, что как арилсульфатазы, так и не арилсульфатазы способны отщеплять сульфатную группу от синтетических арилсодержащих субстратов, но арилсульфатазы значительно эффективнее в гидролизе этих соединений [46, 56]. Однако именно информация об истинной субстратной специфичности к конкретному субстрату дает ключ к пониманию биологической функции исследуемых сульфатаз.

В более поздней классификации было предложено разделить все известные сульфатазы на три класса в соответствии со спектром гидролизуемых ими субстратов и особенностями механизма действия [57, 58]:

- арилсульфатазы,
- Fe²⁺-зависимые сульфатазы,
- алкилсульфатазы (β-лактамазы с двумя ядрами Zn²⁺).

Наиболее современная классификация, представленная в [45], базируется на принципах, лежащих в основе классификации углеводмодифицирующих ферментов (база данных CAZY, <http://www.cazy.org/>) и пептидаз (база данных MEROPS, <http://merops.sanger.ac.uk/>). Так, в основе классификации сульфатаз лежат: степень гомологии аминокислотных последовательностей и фолдинга сульфатаз, а также совпадение каталитических остатков.

В результате, известные сульфатазы поделены на четыре семейства:

семейство S1 – формилглицинзависимые сульфатазы,

семейство S2 – Fe(II)-альфа-кетоглутаратзависимые диоксигеназы,

семейство S3 – алкилсульфогидролазы (семейство цинк-зависимых β-лактамаз),

семейство S4 – предполагаемые арилсульфатазы.

В табл. 1 приведены некоторые представители всех четырех семейств и указаны их основные особенности.

2.1.1. Формилглицин-зависимые сульфатазы (семейство S1)

Семейство S1, к которому принадлежат формилглицинзависимые сульфатазы (FGly-сульфатазы) считается наиболее многочисленным. Оно включает подавляющее число известных сульфатаз, встречающихся у представителей всех видов живых организмов (в том числе морского происхождения), за исключением наземных растений. В базе данных SulfAtlas [<http://abims.sb-roscoff.fr/sulfatlas/>] представители данного семейства составляют почти 90% от общего числа имеющихся в базе ферментов этого типа. Семейство S1, в отличие от трех других, полиспецифично и включает представителей, обозначенных десятью официальными кодами ферментов (КФ) [45]. Трехмерная структура FGly-зависимых сульфатаз имеет общую основу, они следуют одинаковому каталитическому механизму, но проявляют исключительное разнообразие по субстратной специфичности.

Характерная особенность всех эукариотических и многих прокариотических FGly-зависимых сульфатаз состоит в присутствии в активном центре C_α-формилглицина (FGly), который образуется в результате посттрансляционной модификации первого цистеина или серина в консервативном мотиве C/S-X-P/A-X-R-X₄-TG аминокислотной последовательности сульфатаз [39, 59–69]. Этот мотив называют «подписью» сульфатаз, так как его наличие в аминокислотной последовательности показано у большинства всех известных сульфатаз. Сульфатазы Cys-типа, у которых цистеин трансформируется в формилглицин характерны для аэробных и анаэробных эу- и прокариотических организмов, в то время как сульфатазы Ser-типа, у которых такой аминокислотой является серин, встречаются только у факультативных или строго анаэробных прокариот (они не характерны для строго аэробных прокариот). Редкими примерами исключения могут служить последовательности сульфатаз из оленьего клеща *Iodes scapularis* и домашней мыши *Mus musculus* [45, 70]. Наличие у некоторых

Сравнительная таблица семейств сульфатаз и их основные характеристики

Семейство сульфатаз (согласно классификации [45])	Консервативные аминокислотные последовательности («подписи») ключевая подпись S1	Каталитические остатки	Металл в активном центре	Механизм действия	Основные охарактеризованные представители
S1	[C/S]X[P/A]XR ₄ TG – основная ключевая подпись S1	Cys/Ser → FGly – каталитический нуклеофил Arg – стабилизация FGly	Ca ²⁺ или Mg ²⁺ [45, 72]	Гидролиз сульфатированной молекулы осуществляется при наличии в активном сайте Ca-формилглицина (FGly), выполняющего роль каталитического нуклеофила, и протекает через образование промежуточного фермент-субстратного комплекса [45]	1) AtsA из <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1 (кристаллическая структура) [123] 2) ARSA [124] 3) ARSB [125] 4) SULF1 и SULF2 [126]
	PXNX ₆ D[D/Q][L/M][G/R]	две Asp координируют ион металла Asp и Asn координируют ион металла; Asn - активация остатка FGly; Thr, Gly – связывание металла			
	[N/D]TX ₁₀ D[N/H]G	консервативные а/к: Gly, Tyr, Gly и Lys			
	G[R/E]YXXTX ₈ GEX ₄ KHX ₃ H	Pro – структурно-важная а/к; His – в активном центре			
S2	P[F/W]FLX ₆ [P/Y]H	Ряд высококонсервативных аминокислот, важных для фолдинга, катализа найдены вне специфических консервусных участков [45]	Fe ²⁺	Fe (II) α-кетоглутарат зависимые диксигеназы расщепляют сульфатированные эфиры с образованием соответствующего альдегида и неорганического сульфата. Для реакции требуется α-кетоглутарат (αКГ) в качестве ко-субстрата и наличие в активном центре иона железа (Fe ²⁺) [45, 127]	Алкилсульфатаза AtsK из <i>Pseudomonas putida</i> S-313: решена кристаллическая структура [79, 82]
	HX[D/E]X _n H	два His и Asp вовлечены в координацию металла			
	GGDT	Thr и два Arg вовлечены в координацию ко-субстрата			
	RV/MHR	последовательность алкилсульфодиксигеназ			
	DNLWVHTNxA ₁ X ₂ DY	консервированный His вблизи сульфат-связывающего сайта действует как общая кислота для протонирования сульфат-входящей группы			
S3	FX[T/S]HXHDX ₂ GX ₄ L	образует петлю для узнавания и связывания сульфата	два атома Zn ²⁺	Zn ²⁺ -зависимые β-лактамазы (MβLs) содержат в активном центре два атома Zn ²⁺ , необходимые для активации молекулы воды с образованием гидроксил-иона. Гидроксильный ион, соединяющий ионы металлов, обычно функционирует как нуклеофил. Данный класс ферментов способен гидролизовать сульфатированные эфиры двумя путями: с сохранением или изменением стереохимической конфигурации образующегося в процессе реакции спирта [45, 57, 58]	Способны расти на среде с SDS. SdsA1, алкилсульфатазы из <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> DSM6611 [57, 95]
	AENATHLHNLNLYTLRGAKVR				
S4	[T/S]HXHDX		два Zn ²⁺	По ключевой «подписи» соответствуют гликоксилазам или металл-β-лактамазам	AtsA из <i>Pseudomonas carriageenora</i> [86]

прокариотических сульфатаз остатка серина вместо цистеина в первичной консенсусной последовательности (с последующим ее изменением до FGly) указывает на консервативность машинерии в синтезе FGly у прокариот и эукариот. Эта модификация, выполняя роль каталитического нуклеофила, считается важным условием для проявления каталитической активности фермента [39, 45, 46, 71–74]. Так, в экспериментах с эукариотическими сульфатазами, когда цистеин заменяли серином, синтезировался каталитически неактивный белок, при этом остаток серина не претерпевал конверсии до FGly [59, 75].

Другие аминокислотные остатки из консенсусной последовательности C/S-X-P/A-X-R-X₄-TG также важны для катализа FGly-сульфатазами. Так, аргинин, консервативный на 99%, вовлечен в стабилизацию остатка FGly. Предполагается, что он имеет решающее значение для катализа благодаря своему положительному заряду [45]. Частота встречаемости в сульфатазной подписи C/S-X-P/A-X-R-X₄-TG важных для катализа и строения активного центра аминокислот (цистеина, пролина, аргинина, а также концевой дипептида треонин-глицин (Thr-Gly)), весьма высока. Замена их другими аминокислотами может как сохранять активность сульфатаз, так и делать белок неактивным [45]. Кроме того, важная особенность FGly-сульфатаз обусловлена наличием в активном центре иона двухвалентного металла. Чаще всего это ион Ca²⁺, но может встречаться и Mg²⁺ [46, 58, 72, 76, 77]. Ион металла в FGly-сульфатазах координируют четыре аминокислотных остатка (три остатка аспарагиновой кислоты и остаток аспарагина), входящие в состав двух дополнительных консервативных последовательностей сульфатаз [45].

2.1.2. Другие семейства

В отличие от семейства FGly-зависимых сульфатаз (S1), представители семейств S2 (Fe(II)-альфа-кетоглутаратзависимые диоксигеназы), S3 (Zn²⁺-зависимые бета-лактамазы и S4 (арилсульфатазы) представлены в меньшинстве (табл. 1). Этим сульфатазам не свойственна пост-трансляционная модификация цистеина и серина в формилглицин. Они реализуют другие механизмы при расщеплении сульфатированных эфиров (с освобождением неорганического сульфата и соответствующего альдегида или спирта). В отличие от полиспецифичных сульфатаз семейства S1, сульфатазы, принадлежащие семействам S2 и S3, проявляют только алкилсульфатазную активность.

Алкилсульфодиоксигеназы семейства S2, являющиеся Fe(II)-альфа-кетоглутаратзависимыми

гидроксилазами [78], обнаружены только в трех типах бактерий (*Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*), характерных для обитателей свежей воды и почвы. Ни у одного эукариотического организма, ни у морских прокариотических организмов алкилсульфодиоксигеназы не обнаружены [45]. Ферменты этого класса расщепляют сульфатированные эфиры с образованием соответствующего альдегида и неорганического сульфата. Основные особенности ферментов данного семейства – потребность в альфа-кетоглутарате (α КГ) в качестве косубстрата и наличие в активном центре иона железа (Fe²⁺). Металл удерживается в конститутивном для всех сульфатаз участке H-X-D/E-X_n-H, где значение *n* (число аминокислотных остатков) варьирует в диапазоне от 39 до 154 [78, 79]. Алкилсульфодиоксигеназы разлагают алкилсульфонаты (C–S) и/или алкилсульфаты (C–O–S) с дальнейшей утилизацией получившейся серы в неорганической форме для нужд организма [78]. При этом описанные в литературе сульфатазы, относящиеся к данному семейству, либо моноспецифичны, либо различаются между собой способностью катализировать деградацию разветвленных или линейных субстратов [79–82]. Для всех членов суперсемейства Fe(II)/ α КГ-зависимых диоксигеназ характерны общая структурная укладка «рулета» (или «сэндвич, содержащий мотив рулета») и поразительно сходные активные сайты в эквивалентных положениях при таком фолдинге [79].

Действующая по иному механизму группа сульфатаз (семейство S3), принадлежащих к семейству Zn²⁺-зависимых β -лактамаз (M β LS) содержит в активном центре два атома Zn²⁺, которые в процессе гидролиза активируют молекулу воды с образованием гидроксил-иона. В целом, не менее трети всех известных ферментов требуют для нормальной каталитической активности наличия в качестве кофакторов ионов металлов, воздействие которых на каждый фермент различно. Присутствие в ферменте двух (или более) близко расположенных ионов металла дает дополнительное преимущество в отношении делокализации заряда, уменьшении энергии переходного состояния, способности связывать более крупные субстраты, повышенной электростатической активации субстратов и более эффективной активации соответствующих каталитических нуклеофилов [83]. При этом некоторые ферменты содержат в активном центре два атома цинка(II), а у других ферментов этой группы (члены подкласса В) обнаружен лишь один атом [83, 84]. Помимо присутствия ионов цинка в активном центре эти ферменты характеризуются наличием консервативной последова-

тельности F-X-T/S-H-X-H-X-D-H-X₂-G-X₄-L, где остатки аспартата и гистидинов вовлечены в координацию металла, а в удерживании второго атома цинка задействованы три консервативных остатка гистидина в последующей аминокислотной цепи [84]. Семейство цинкзависимых β-лактамаз, к которому относится и семейство сульфатаз S3, содержит пять консервативных участков [45, 85]. Согласно кристаллической структуре алкилсульфатазы SdsA1 из *Pseudomonas aeruginosa* [57], укладка MBLs представляет собой устойчивый скелет, который неоднократно был использован за время эволюции для катализа разнообразных химических реакций. Гидроксильный ион, соединяющий ионы металлов обычно функционирует как нуклеофил. Мотив A-E-X₇-N-X₂-T-X-R-X₄-R образует петлю, участвующую в связывании сульфата [45, 57]. Согласно имеющимся сведениям, данный класс ферментов способен гидролизовать сульфатированные эфиры двумя путями: с сохранением или изменением стереохимической конфигурации образующегося в процессе реакции спирта [58]. Семейство S3 характерно не только для эукариотических и прокариотических организмов – в базе данных SulfAtlas приведены также три сульфатазы вирусов.

На сегодняшний день для 95 представителей семейства S4 (порядка 0,3% от общего числа сульфатаз), имеющих в базе данных SulfAtlas, известны лишь кодирующие их нуклеотидные последовательности, обнаруженные исключительно в бактериях. Формирование семейства S4 в классификации Barbeugon [45] было выполнено на основе единственной биохимически охарактеризованной арилсульфатазы AtsA из морской бактерии *Alteromonas carrageenovora* с известной последовательностью гена [86]. Несмотря на наличие общей последовательности T/S-H-X-H-X-D и гомологичных каталитических сайтов связывания цинка, низкая идентичность аминокислотной последовательности этого белка с последовательностями сульфатаз семейства S3 не позволила отнести его к этому семейству, что привело к выделению отдельного семейств сульфатаз S4.

3. Микробные сульфатазы

3.1. Сульфатазы из бактерий

Сульфатазы играют важную роль в жизнедеятельности бактерий [56, 87]. Исследования, в том числе и протеомные, показали, что при отсутствии в среде простых серосодержащих соединений бактерии синтезируют специальные белки, которые используются ими для утилизации альтерна-

тивных источников серы, например сульфонов (R-SO₃⁻), сульфатированных эфиров (R-OSO₃⁻), метионина, сульфаматов (R-NHSO₃), органо-сульфидов (R-SS-R') или тиоэфиров (R-S-R') [2]. В условиях сульфатного голодания у бактерий образуются резервные белки трех типов.

I. Ферменты и транспортные системы, участвующие в метаболизме серосодержащих компонентов из окружающей среды, аналогичные ферментам, индуцирующимся при фосфатном голодании для утилизации фосфонатов и фосфатных эфиров (у *Escherichia coli* и *P. aeruginosa* это белки, связанные с периплазмой).

II. Копии функционально-важных клеточных белков, где остатки цистеина и метионина, в случае их незначимой роли, заменены на другие аминокислотные остатки.

III. Белки, участвующие в перераспределении серы внутри клетки.

Более гибкий геном бактерий содержит в себе гораздо большее количество генов сульфатаз, относящихся к разным семействам и работающих по субстратам разной природы и структуры с использованием различных механизмов. Прокариотические сульфатазы входят во все четыре семейства сульфатаз [45]. При этом семейства S2 и S4 представлены исключительно бактериями. Например, несмотря на то, что Fe(II)-альфа-кетоглутарат-зависимые диоксигензы широко распространены среди про- и эукариотических организмов [78], сульфатазы, относящиеся к этому семейству, свойственны только трем видам бактерий. Ни одного эукариотического организма с сульфатазой семейства S2 на сегодняшний день не обнаружено [45]. Семейство S4 немногочисленно, но тоже состоит исключительно из бактериальных ферментов.

У патогенных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, способных использовать широкий спектр сульфатированных соединений для роста, гены, кодирующие сульфатазы и сульфонатазы, а также комплекс генов, кодирующих белки транспортных систем и белки окислительного стресса, регулируются при ограничении сульфатов и локализованы в различных участках генома [88, 89].

Арилсульфатазы относительно широко распространены среди представителей рода *Mycobacterium*, включая патогенов человека *M. tuberculosis* и *M. avium*. Геном *M. tuberculosis* содержит девять предполагаемых генов сульфатаз [90]. Наряду с другими стандартами, арилсульфатазная активность используется для таксономического определения и классификации бактерий этого рода [40]. Наличие у микобактерий от 3 до 6 предполагаемых сульфатаз было показано при сравнении их

аминокислотных последовательностей с аминокислотными последовательностями уже охарактеризованных сульфатаз. Более того, наложение этих последовательностей указывает на большое сходство консервативных участков микобактериальных сульфатаз с сульфатазой из *P. aeruginosa* [40]. При росте почвенной бактерии *P. aeruginosa* FLA на питательной среде, содержащей 2-(2,4-дихлорофенокси)этил сульфат (гербицид Крэгга), она экспрессирует до шести алкил/арилсульфатаз, что было обнаружено методом зимографии [91].

Бактериальные сульфатазы либо локализованы внутри клетки, либо связаны с клеточной стенкой. Так, у почвенных бактерий *Pseudomonas* C₁₂B [92] и *Klebsiella pneumoniae* [70] сульфатазная активность обнаружена в периплазме. На клеточной поверхности патогенных штаммов *Mycobacterium* сульфатазы играют важную роль во взаимодействиях «хозяин-патоген» [93].

Часть бактериальных сульфатаз получена в виде рекомбинантных белков [93, 94], и для некоторых из них исследованы кристаллические структуры. Так, алкилсульфатаза AtsK из *Pseudomonas putida* S-313 стала первым ферментом с решенной кристаллической структурой из сульфатаз семейства Fe(II)- α -кетоглутаратзависимых диоксигеназ. Кристаллические структуры AtsK были получены в апо-форме, а также в виде комплексов с косубстратом, ионом железа и алкилсульфатом [79]. Помимо этого, решены кристаллические структуры сульфатазы из патогена *Mycobacterium tuberculosis* Rv3406 [90], алкилсульфатазы из *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas* sp. DSM6611 [57; 95].

Некоторые бактериальные сульфатазы используются в прикладных целях [56]. Например, рекомбинантная термостабильная алкилсульфатаза, иммобилизованная в форме перекрестно-связанных белковых агрегатов, имеет большой потенциал для применения в деградации додецилсульфата натрия в промышленных сточных водах [96]. Прикладное значение имеет также иммобилизация бактериальных клеток, например для разрушения поверхностно-активных веществ, как показано для *Pseudomonas* C12B [97].

3.2. Сульфатазы из дрожжей и мицелиальных грибов

Сульфатазы присутствуют и в низших эукариотических организмах (дрожжи, мицелиальные грибы, микроводоросли), однако их подробная характеристика в научной литературе представлена крайне скудно (лишь три работы посвящены биохимической характеристике грибных сульфатаз и одна – сульфатазе из дрожжей). К этим фермен-

там относятся сульфатазы из *A. oryzae* NRRL-449 [98, 99], *A. nidulans* [100], *A. awamori* R-0827 и *A. sojae* SH 10-6 [101], а также рекомбинантная арилсульфатаза из *Kluyveromyces lactis* GG799 [102]. Недавно нашим коллективом была получена биохимическая характеристика двух сульфатаз из мицелиального гриба *Fusarium proliferatum* LE1. Первая из них – рекомбинантная холинсульфатаза *F.p.*Sulf-6His, экспрессированная в системе *Pichia pastoris* [103], а вторая – частично-очищенная сульфатаза *FpC*, гомологичная известным *N*-ацетилглюкозамин-6-*O*-сульфатазам, но активная лишь по *n*НФС [104]. Следует заметить, что описание подавляющего большинства упомянутых в литературе дрожжевых или грибных сульфатаз посвящено лишь их детектированию по активности в отношении разных субстратов либо при росте микроорганизмов на твердых средах, либо с помощью цитохимических и генетических методов. Так, цитохимическими методами описаны арилсульфатазы в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, а позже и гены, кодирующие синтез алкил- и арилсульфатаз в дрожжах *S. cerevisiae* и *S. bayanus* [105, 106]. Патогенные дрожжи *Candida dubliniensis*, *C. albicans*, *Malassezia pachydermatis* экспрессируют наряду с набором гидролитических ферментов хондроитин сульфатазу, что можно считать одним из основополагающих факторов их вирулентности [107–110]. К наиболее широко встречающимся продуцентам ферментов сульфатаз среди мицелиальных грибов относятся представители рода *Aspergillus* [98–101, 105, 111–115]. К единичным примерам продуцентов сульфатаз относятся грибы родов *Neurospora* [105, 116–118], *Botrytis* [119] и *Trichoderma* [120] (табл. 2).

Чаще всего сульфатазы из грибов представляют собой внутриклеточные ферменты, хотя среди них встречаются и секретируемые [101]. Сульфатазы локализованы в лизосомах мицелиальных грибов, наиболее распространенных органеллах в гифах, что подтверждено для штаммов *Basidiobolus ranarum*, *Ceratocystis fagacearum*, *Ceratocystis fimbriata*, *Fomes annosus*, *Agaricus campestris*, *Alternaria tenuis* [121]. В клетках грибов *A. oryzae*, *A. nidulans* и *N. crassa* наиболее активная арилсульфатаза обнаружена в развивающихся грибных органах (окончаниях гиф, дифференцирующихся апексах, конидиеносцах с наиболее интенсивным метаболизмом) [105].

Большая часть описанных ранее грибных сульфатаз обозначена термином «арилсульфатаза», что, однако, не раскрывает истинной субстратной специфичности и функциональной роли каждой

Т а б л и ц а 2

Сульфатазы из грибных источников и их основные характеристики

Организм	Физико-химические параметры	Субстрат (кинетические параметры)	Влияние ЭДТА, ионов металлов и других химических соединений на активность фермента	Описание*	Ссылка
Дрожжи					
<i>Kluyveromyces lactis</i> GG799 (гомологичная экспрессия)	$T_{\text{опт.}} = 45-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{стаб.}} = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (после 2 ч) остаточная активность 79%; $\text{pH}_{\text{опт.}} = 9-10$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} = 7,5-9,0$	$n\text{НФС}$ ($K_M = 0,54\text{ мМ}$; $V_{\text{макс.}} = 16,58\text{ нкат}\cdot\text{мл}^{-1}$); $A_{\text{уд.}} = 152,7 \pm 3,1\text{ нкат}\cdot\text{л}$	20 мМ ЭДТА не ингибируют активность; 20 мМ Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} слегка увеличивают активность (130, 116 и 111%, соответственно); 20 мМ Zn^{2+} полностью ингибирует; 50 мМ Na_2SO_4 , MgSO_4 или K_2SO_4 ингибирует активность сульфатазы на 20%	для фермента дикого типа (ДТ) характерна низкая внутриклеточная активность, рекомбинантная сульфатаза – секреторируемая; рекомбинантный белок получен в гомогенном виде; применяется для ароматизации сыров	[102]
		n -крезол сульфат ($K_M = 5,45\text{ мМ}$; $V_{\text{макс.}} = 2,95\text{ нкат}\cdot\text{мл}^{-1}$)	остаточная активнсть при добавлении n -крезола: 1 мМ – 95%; 5 мМ – 91%; 10 мМ – 89%; 25 мМ – 71%; 50 мМ – 36%		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> штамм С8	культивирование при pH 5,5	6-бromo-2-нафтил сульфат, $n\text{НКС}$, 8-гидроксихинолин сульфат	не определено	внутриклеточный; цитохимическая детекция при росте на твердой питательной среде	[105]
<i>S. cerevisiae</i>	не определено	додецил сульфат натрия, октил сульфат, $n\text{НКС}$	не определено	детекция при росте на твердой питательной среде штаммов ДТ и варианта, мутантного в гене <i>BDS1</i> (алкил-/арилсульфатаза)	[106]
<i>S. bayanus</i>		додецил сульфат натрия			
<i>Candida albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. krusei</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>Malassezia pachydermatis</i>	культивирование при 37 °С	хондроитин сульфат	не определено	активность хондроитин сульфатазы детектирована при росте на твердой питательной среде	[107–110]
Мицелиальные грибы					
<i>Aspergillus oryzae</i> NRRL-449	при pH 4,8 стабилен 1 мес. замороженный; стабильность при 37,5 °С: теряет 1% за 50 мин, 2% за 60 мин; $\text{pH}_{\text{опт.}} = 4,8$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} = 4,0-6,0$	2НФС, 3НФС, $n\text{НФС}$ (pH 4: $V_{\text{макс.}} = 1,59\text{ мМ/мин}$; pH 7,5: $V_{\text{макс.}} = 6,46\text{ мМ/мин}$), 2,4-диНФС, 2-хлоро-4-НФС, салицил сульфат	металлы не влияют на активность; после обработки ЭДТА: Zn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} – 30%; Pb^{2+} , Al^{3+} – 50%; ингибирование: 1) $n\text{НФС}$ [10 мМ] 2) флюорид 3) сульфит	молекулярный вес нативного фермента 65 кДа	[98, 99]

Продолжение табл. 2

<i>A. nidulans</i> (фракция I)	$T_{\text{опт.}} = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$; стабилен до $55\text{ }^{\circ}\text{C}$; за 15 мин при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ теряет 50% активности; $\text{pH}_{\text{опт.}} 6,5-8,7$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} 6,5-8,7$	<i>n</i> НФС (фракция 1: $K_M = 0,035\text{ мМ}$; фракция 2: $K_M = 0,1\text{ мМ}$); фенил сульфат; <i>o</i> НКС; фенолфталеин дисульфат; не активны в отношении индоксил сульфата и холин <i>O</i> -сульфата	не определено	внутриклеточный фермент; молекулярный вес 44 кДа	[100]
<i>A. nidulans</i> (фракция II)	реакция при $\text{pH} 7,4$			внутриклеточный фермент	
<i>A. awamori</i> R-3523; <i>A. inuii</i> R-3631, R-1210; <i>A. niger</i> ; <i>A. oryzae</i> A, KB, K, A 1-5, №35, S4-15; <i>A. phoenicis</i> R-0638; <i>A. sojae</i> SH 10-1, SH 10-3, SH 21 <i>A. usamii</i> R-1031	не определено	<i>n</i> НФС	не определено		[101]
<i>A. awamori</i> R-0827	стабилен в течение 1 ч при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{pH} 9,0$; $\text{pH}_{\text{опт.}} 8,5$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} 7,0-10,0$	<i>n</i> НФС	Ag^+ , Zn^{2+} , и Hg^{2+} Cd^{2+} , Al^{3+} и Fe^{2+} ингибируют NaF PCMB KH_2PO_4 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	секретируемый фермент	
<i>A. sojae</i> SH 10-6	$\text{pH}_{\text{опт.}} 8,5$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} 7,0-10,0$				
<i>Fusarium proliferatum</i> LE1	$T_{\text{опт.}} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{pH}_{\text{опт.}} 6,0$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} 6,0$	<i>n</i> НФС ($K_M=2,45\text{ мМ}$) холин <i>o</i> -сульфат	после ЭДТА активна при добавлении Ca^{2+} или Mn^{2+} ; SO_4^{2-} практически не влияет; Повышение концентрации NaCl снижает активность; ДТТ и β -меркаптоэтано не влияют; ФМСФ слегка ингибирует	рекомбинантный фермент; тетрамер, 1 субъединица – 63 кДа	[103]
	$T_{\text{опт.}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$; стабилен в течение 2 ч при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\text{pH}_{\text{опт.}} 7,7$; $\text{pH}_{\text{стаб.}} 5,5-7,0$	<i>n</i> НФС ($K_M = 0,62\text{ мМ}$) не активна: хлоро-нитрофенил-6- SO_3Na - β -галактозид; <i>n</i> НФ- β -галактозид- 6 SO_3 -триэтиламин; <i>n</i> НФ- β -ксилозид- SO_3 - триэтиламин; <i>N</i> -ацетил- глюкозамин-6- сульфат	ЭДТА не влияет на активность; Zn^{2+} ингибирует на 65%; до 1,5М NaCl, 10 мМ ДТТ не влияет; 10 мМ ФМСФ ингибирует на 50%; SO_4^{2-} практически не влияет	частично- очищенный ферментный препарат; молекулярный вес 65 кДа	[104]
<i>A. oryzae</i> D4; <i>A. nidulans</i> D3; <i>Neurospora crassa</i> D12	культивирование при $\text{pH} 5,5$	6-бromo-2-нафтил сульфат; <i>n</i> НКС; 8-гидроксихинолин сульфат		внутриклеточный фермент	[105]

Окончание табл. 2

<i>A. nidulans</i>	$T_{\text{опт.}} = 25-28\text{ }^{\circ}\text{C};$ $\text{pH}_{\text{опт.}} = 7,5;$ $\text{pH}_{\text{стаб.}} = 6,8-8,3$ ($>60\%$)	холин <i>o</i> -сульфат ($K_M = 3,5\text{ мМ}$)	10 мМ SO_3^{2-} , PO_4^{3-} и CN^- , цистеин – 100%-е ингибирование; SO_4^{2-} , F^- – 25%-е ингибирование; цистеин (до 1 мМ) – ингибирование до 75%	внутриклеточный фермент; грубый экстракт	[111]
<i>A. oryzae</i>	$\text{pH}_{\text{опт.}} = 6,3$	<i>n</i> НФС (0,048 мМ)		молекулярный вес нативного фермента 100 кДа	[112]
<i>A. oryzae</i> (фракция I)		<i>n</i> НКС; тирозин сульфат ^a	не определено	молекулярный вес внутриклеточного фермента 105 кДа	[^a 113, 114]
<i>A. oryzae</i> (фракция II)		<i>n</i> НКС (тирамин повышает ак-ть); тирозин сульфат (слабая активность); 2-гидрокси-5-НФС и <i>n</i> НФС ^b		молекулярный вес внутриклеточного фермента 140 кДа	
<i>A. oryzae</i> (фракция III)		<i>n</i> НКС (тирамин повышает активность) ^a		молекулярный вес внутриклеточного фермента 57 кДа	
<i>A. parasiticus</i> NRRL 3145	измерение активности при 37 °С; pH 7,0	<i>n</i> НКС (4,6 ед./мг)	не определено	внутриклеточный фермент; грубый клеточный экстракт	[115]
<i>A. flavus</i>		<i>n</i> НКС (2,5 ед./мг)			
<i>N. crassa</i>		<i>n</i> НФС	не определено		[116, 117]
		<i>D</i> -глюкоза-6- S^{35}O_4		инкубирование мицелия с меченым субстратом; внутриклеточный фермент	[118]
	измерение активности при pH 7,2; 37°С	Холин <i>O</i> -сульфат		внутриклеточный фермент; грубый клеточный экстракт.	[122]
	измерение активности при pH 8,1; 37°С	<i>n</i> НФС			
<i>Trichoderma viride</i>	$T_{\text{опт.}} = 28\text{ }^{\circ}\text{C};$ $\text{pH}_{\text{опт.}} = 7,5$	<i>D</i> -глюкоза-6- <i>O</i> - сульфат <i>D</i> -галактоза-6- <i>O</i> - сульфат	не определено	внутриклеточный фермент (гликосульфатаза)	[120]

*Графа «Описание» включает всю доступную информацию об исследованных сульфатазах.

Сокращения: ДТ – дикий тип; *o*-НКС – *орто*-нитрокатехол сульфат; *n*НКС – *пара*-нитрокатехол сульфат; *n*НФС – *пара*-нитрофенил сульфат; ДТТ – дитиотреитол; ФМСФ – фенилметилсульфонил флюорид.

из них. Анализ литературных данных о сульфатазах из грибных штаммов (табл. 2; база данных BRENDA) показал, что для каждого из этих ферментов описан гидролиз лишь коротких сульфатированных молекул (арилсульфаты, холин-*O*-сульфат, тирамин-*O*-сульфат, глюкоза/галактоза-*O*-сульфат и др.) и нет ни одной работы, описы-

вающей десульфатирование сложных полимерных (высокомолекулярных) сульфатированных молекул (гепарин и другие ГАГ, каррагинан, агар, фукоидан и др.). Из мицелиальных грибов *A. nidulans* [111] и *N. crassa* [122] выделены и охарактеризованы сульфатазы с известной субстратной специфичностью – холинсульфатазы (табл. 2). В качестве

вторичных источников серы мицелиальные грибы могут также использовать тирозин-*O*-сульфат и другие ароматические сульфатированные сложные эфиры [1]. В грибах *N. crassa* и *Trichoderma viride* имеется единственный источник серы – глюкоза-6-сульфат [118, 120]. Все эти субстраты для грибных сульфатаз предварительно транспортируются в клетку в виде немодифицированного соединения с последующим внутриклеточным гидролизом [1, 118, 120]. Согласно основной классифицирующей базе данных для ферментов сульфатаз SulfAtlas, на сегодняшний день детектированные сульфатазы или предполагаемые гены сульфатаз из грибов принадлежат только двум семействам: S1 (FGly-зависимые сульфатазы) и S3 (Zn²⁺-зависимые бета-лактамазы). Возможно, что в имеющемся небольшом объеме работ по характеристике мицелиальных грибов не раскрыт весь потенциал специфичности сульфатаз из этих организмов в модификации крупных молекул, или специфичность сульфатаз мицелиальных грибов ограничена отщеплением сульфатов от низкомолекулярных соединений. Дальнейшее изучение этого класса ферментов достаточно перспективно и может быть существенно облегчено использованием развитых геномных технологий.

Очевидно, что интерес исследователей к этим ферментам интенсивно растет, предприняты попытки построения классификации и определения механизмов работы сульфатаз [45, 56], однако существует ряд неясных моментов. Так, с появлением последних работ, посвященных грибным сульфатазам, обнаружилось явное несоответствие

свойств и особенностей некоторых из них принятой классификации. В частности, во всех четырех семействах нет представителей, лишенных того или иного иона металла в активном центре [45]. Но для сульфатазы из мицелиального гриба *A. oryzae* NRRL-449 не обнаружено существенной зависимости между наличием определенного иона металла в реакционной смеси и уровнем сульфатазной активности: гомогенный ферментный препарат активен в отношении набора арилсульфатов при двух разных значениях pH (4,02 и 7,54) и не изменяет значение ферментативной активности после диализа против буфера, содержащего ЭДТА [98].

Аналогичная закономерность обнаружена и для частично очищенной сульфатазы *FpC* [104]. Из-за небольшого числа детально охарактеризованных на биохимическом уровне сульфатаз из грибных продуцентов, в том числе полученных в чистом виде, а также отсутствия кристаллических структур этих белков, возникает ряд вопросов, противоречащих современным представлениям о механизмах гидролиза и классификацией сульфатаз. Чтобы сравнить грибные сульфатазы по биохимическим и структурным свойствам с другими известными сульфатазами, требуется ряд исследований, подтверждающих, опровергающих или дополняющих имеющиеся знания и вносящие ясность в функционирование сульфатаз из грибных продуцентов. Таким образом, исследование сульфатаз из мицелиальных грибов интересно не только с точки зрения определения их физиологической роли, но и с точки зрения расширения фундаментальных знаний о них.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-14-00109).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marzluf G.A. // Annu. Rev. Microbiol. 1997. Vol. 51. P. 73.
2. Kertesz M.A. // FEMS Microbiol. Reviews. 2000. Vol. 24. N 2. P. 135.
3. Kopriva S., Wiedemann G., Reski R. // Plant Biol. (Stuttg). 2007. Vol. 9 N 5. P. 556.
4. Schelle M.W., Bertozzi C.R. // Chembiochem. 2006. Vol. 7 N 10. P. 1516.
5. Ravilious G.E., Jez J.M. // Nat. Prod. Rep. 2012. Vol. 29. N 10. P. 1138.
6. Wang J., Solomon D., Lehmann J., Zhang X., Amelung W. // Geoderma. 2006. Vol. 133. P. 160.
7. Scherer H.W. // J. Plant Nutr. Soil Sci. 2009. Vol. 172. P. 326.
8. Fitzgerald J.W. // Bacteriol. Rev. 1976. Vol. 40 N 3. P. 698.
9. Dong J.W., Cai L., Li X.J., Duan R.T., Shu Y., Chen F.Y., Wang J.P., Zhou H., Ding Z.T. // Bioresour. Technol. 2016. Vol. 218. P. 1266.
10. Cregut M., Durand M.-J., Thouand G. // Microb. Ecol. 2014. Vol. 67. P.350.
11. Osteras M., Boncompagni E., Vincent N., Poggi M.-C., Le Rudulier D. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95 N 19. P. 11394.
12. Harada T., Spencer B. // J. Gen. Microbiol. 1960. Vol. 22. P. 520.
13. Nissen P., Benson A.A. // Science. 1961. Vol. 134. N 3492. P. 1759.
14. Nissen P., Benson A.A. // Plant Physiol. 1964. Vol. 39. N 4. P. 586.
15. Gadetskaya A.V., Tarawneh A.H., Zhusupova G.E., Gemejiyeva N.G., Cantrell C.L., Cutler S.J., Ross S.A. // Fitoterapia. 2015. Vol. 104. P. 80.
16. Xu T., Wang Z., Lei T., Lv C., Wang J., Lu J. // Fitoterapia. 2015. Vol. 101. P. 125.

17. *Wasternack C., Strnad M.* // *N. Biotechnol.* 2016. Vol. 33. N 5B. P. 604.
18. *Hirschmann F., Krause F., Papenbrock J.* // *Front. Plant. Sci.* 2014. Vol. 5. Article 556.
19. *Rausch T., Wachter A.* // *Trends Plant Sci.* 2005. Vol. 10. P. 503.
20. *Pomin V.H.* // *Pharmaceuticals (Basel).* 2015. Vol. 8. N 4. P. 848.
21. *Mikami T., Kitagawa H.* // *Glycoconj. J.* 2016. doi: 10.1007/s10719-016-9732-9.
22. *Pavão M.S.* // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2014. Vol. 4. Article 123. doi: 10.3389/fcimb.2014.00123.
23. *El Masri R., Seffouh A., Lortat-Jacob H., Vivès R.R.* // *Glycoconj. J.* 2017. Vol. 34. N 3. P. 285.
24. *Pomin V.H.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 3. P. 319.
25. *Ngo D.H., Kim S.K.* // *Int. J. Biol. Macromol.* 2013. Vol. 62. P. 70.
26. *Wang L., Wang X., Wu H., Liu R.* // *Mar. Drugs.* 2014. Vol. 12. N 9. P. 4984.
27. *Usoltseva Menshova R.V., Anastuyuk S.D., Shevchenko N.M., Zvyagintseva T.N., Ermakova S.P.* // *Carbohydr. Polym.* 2016. Vol. 153. P. 258.
28. *Cunha L., Grenha A.* // *Mar. Drugs.* 2016. Vol. 14. N 3. pii: E42.
29. *Hermawan I., Furuta A., Higashi M., Fujita Y., Akimitsu N., Yamashita A., Moriishi K., Tsuneda S., Tani H., Nakakoshi M., Tsubuki M., Sekiguchi Y., Noda N., Tanaka J.* // *Mar. Drugs.* 2017. Vol. 15. N 4. pii: E117.
30. *Jones Z.B., Ren Y.* // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 8. N 2. P. 52.
31. *Harteneck C.* // *Molecules.* 2013. Vol. 18 N 10. P. 12012.
32. *Dawson P.A., Elliott A., Bowling F.G.* // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. N 3. P. 1594.
33. *Shah R., Singh J., Singh D., Jaggi A.S., Singh N.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 114. P. 170.
34. *Jackson M., Eadsforth C., Schowanek D., Delfosse T., Riddle A., Budgen N.* // *Environ. Toxicol. Chem.* 2016. Vol. 35. N 5. P. 1077.
35. *Alexandre B., Barbara G., Laure W., Bruno D., Adriana G.O., Emmanuelle V.* // *J. Chromatogr. A.* 2016. Vol. 1450. P. 64.
36. *Borowik A., Wyszowska J., Kucharski J., Baćmaga M., Tomkiel M.* // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2017. Vol. 24. N 2. P. 1910.
37. *Barra Caracciolo A., Cardoni M., Pescatore T., Patrolecco L.* // *Environ. Pollut.* 2017. Vol. 226. P. 94.
38. *Saha S., Dutta D., Karmakar R., Ray D.P.* // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012. Vol. 34. P. 307.
39. *Bojarová P., Williams S.J.* // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008. Vol. 12. N 5. P. 573.
40. *Mougous J.D., Green R.E., Williams S.J., Brenner S.E., Bertozzi C.R.* // *Chem. Biol.* 2002. Vol. 9. N 7. P. 767.
41. *Chapman E., Best M.D., Hanson S.R., Wong C.H.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004. Vol. 43. N 27. P. 3526.
42. *Dawson P.A.* // *Reproduction.* 2013. Vol. 146. N 3. P. R81.
43. *Mueller J.W., Gilligan L.C., Idkowiak J., Arlt W., Foster P.A.* // *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36. N 5. P. 526.
44. *Leung A.W., Backstrom I., Bally M.B.* // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. N 34. P. 55811.
45. *Barbeyron T., Brillet-Guéguen L., Carré W., Carrière C., Caron C., Czjzek M., Hoebeke M., Michel G.* // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. N 10. e0164846.
46. *Hanson S.R., Best M.D., Wong C.H.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004. Vol. 43. N 43. P. 5736.
47. *Daško M., Rachon J., Maslyk M., Kubiński K., Demkowicz S.* // *Chem. Biol. Drug Des.* 2016. doi: 10.1111/cbdd.12931.
48. *Ouellet C., Maltais R., Ouellet É., Barbeau X., Lagüe P., Poirier D.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 119. P. 169.
49. *Thomas M.P., Potter B.V.* // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol. 153. P. 160.
50. *Sabourdy F., Mourey L., Le Trionnaire E., Bednarek N., Caillaud C., Chaix Y., Delrue M.A., Dusser A., Froissart R., Garnotel R., Guffon N., Megarbane A., Ogier de Baulny H., Pédespan J.M., Pichard S., Valayannopoulos V., Verloes A., Levade T.* // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015. Vol. 10. doi: 10.1186/s13023-015-0244-7.
51. *Nur B.G., Mihçi E., Pepe S., Biberoglu G., Ezgü F.S., Ballabio A., Öztekin O., Dursun O.* // *Turk. J. Pediatr.* 2014. Vol. 56. N 4. P. 418.
52. *Jakobkiewicz-Banecka J., Gabig-Ciminska M., Kloska A., Malinowska M., Piotrowska E., Banecka-Majkutewicz Z., Banecki B., Wegrzyn A., Wegrzyn G.* // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2016. Vol. 21. P. 1393.
53. *Flowers S.A., Zhou X., Wu J., Wang Y., Makambi K., Kallakury B.V., Singer M.S., Rosen S.D., Davidson B., Goldman R.* // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. N 28. P. 43177.
54. *Takashima Y., Keino-Masu K., Yashiro H., Hara S., Suzuki T., van Kuppevelt T.H., Masu M., Nagata M.* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016. Vol. 310. N 5. P. F395.
55. *Roy A.B.* // *Adv. Enzymol.* 1960. Vol. 22. P. 205.
56. *Stressler T., Seitel I., Kuhn A., Fisher L.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016. Vol. 100. N 21. P. 9053.
57. *Hagelueken G., Adams T.M., Wiehlmann L., Widow U., Kolmar H., Tummler B., Heinz D.W., Schubert W.D.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103 N 20. P. 7631.
58. *Toesch M., Schober M., Faber K.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014. Vol. 98. N 4. P. 1485.
59. *Dierks T., Schmidt B., von Figura K.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 11963.
60. *Dierks T., Lecca M.R., Schlotterhose P., Schmidt B., von Figura K.* // *EMBO J.* 1999. Vol. 18. N 8. P. 2084.
61. *Marquardt C., Fang Q., Will E., Peng J., von Figura K., Dierks T.* // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 4. P. 2212.
62. *Berteau O., Guillot A., Benjdia A., Rabot S.* // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. N 32. P. 22464.
63. *Benjdia A., Leprince J., Guillot A., Vaudry H., Rabot S., Berteau O.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. N 12. P. 3462.
64. *Carlson B.L., Ballister E.R., Skordalakes E., King D.S., Breidenbach M.A., Gilmore S.A., Berger J.M., Bertozzi C.R.* // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. N 29. P. 20117.
65. *Appel M.J., Bertozzi C.R.* // *ACS. Chem. Biol.* 2015. Vol. 10. N 1. P. 72.
66. *Holder P.G., Jones L.C., Drake P.M., Barfield R.M., Bañas S., de Hart G.W., Baker J., Rabuka D.* // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290. N 25. P. 15730.
67. *Peng J., Alam S., Radhakrishnan K., Mariappan*

- M., Rudolph M.G., May C., Dierks T., von Figura K., Schmidt B. // FEBS J. 2015. Vol. 282. N 17. P. 3262.
68. Knop M., Engi P., Lemnar R., Seebeck F.P. // Chem-biochem. 2015. Vol. 16. N 15. P. 2147.
69. Knop M., Dang T.Q., Jeschke G., Seebeck F.P. // Chembiochem. 2017. Vol. 18. N 2. P. 161.
70. Miech C., Dierks T., Selmer T., von Figura K., Schmidt B. // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. N 9. P. 4835.
71. Bojarová P., Williams S.J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 2. P. 477.
72. Williams S.J., Denehy E., Krenske E.H. // J. Org. Chem. 2014. Vol. 79. N 5. P. 1995.
73. Dierks T., Schmidt B., Borissenko L.V., Peng J., Preusser A., Mariappan M., von Figura K. // Cell. 2003. Vol. 113. P. 435.
74. Basak S., Lu C., Basak A. // Curr. Med. Chem. 2016. Vol. 23. N 7. P. 714.
75. Recksiek M., Selmer T., Dierks T., Schmidt B., von Figura K. // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 6096.
76. Zhu Y., Liu H., Qiao C., Li L., Jiang Z., Xiao A., Ni H. // Int. J. Biol. Macromol. 2017. Vol. 96. P. 370.
77. Waldow A., Schmidt B., Dierks T., von Bülow R., von Figura K. // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. N 18. P. 12284.
78. Hausinger R.P. // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 39. N 1. P. 21.
79. Muller I., Kahnert A., Pape T., Sheldrick G.M., Meyer-Klaucke W., Dierks T., Kertesz M., Uson I. // Biochemistry. 2004. Vol. 43. N 11. P. 3075.
80. Eichhorn E., van der Ploeg J.R., Kertesz M.A., Leisinger T. // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. N 37. P. 23031.
81. Hogan D.A., Auchtung T.A., Hausinger R.P. // J. Bacteriol. 1999. Vol. 181. P. 5876.
82. Kahnert A., Kertesz M.A. // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. N 41. P. 31661.
83. Mitić N., Miraula M., Selleck C., Hadler K.S., Uribe E., Pedrosa M.M., Schenk G. // Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2014. Vol. 97. P. 49.
84. Melino S., Capo C., Dragani B., Aceto A., Petruzzelli R. // Trends Biochem. Sci. 1998. Vol. 23. N 10. P. 381.
85. Daiyasu H., Osaka K., Ishino Y., Toh H. // FEBS Lett. 2001. Vol. 503. N 1. P. 1.
86. Barbeyron T., Potin P., Richard C., Collin O., Kloareg B. // Microbiology. 1995. Vol. 141. N 11. P. 2897.
87. Yoon H.Y., Kim H.J., Jang S., Hong J.I. // AMB Express. 2017. Vol. 7. N 1. P. 150.
88. Hummerjohann J., Laudenbach S., Rétey J., Leisinger T., Kertesz M.A. // J. Bacteriol. 2000. Vol. 182. N 7. P. 2055.
89. Tralau T., Vuilleumier S., Thibault C., Campbell B.J., Hart C.A., Kertesz M.A. // J. Bacteriol. 2007. Vol. 189. N 19. P. 6743.
90. Sogi K.M., Gartner Z.J., Breidenbach M.A., Appel M.J., Schelle M.W., Bertozzi C.R. // PLoS One. 2013. Vol. 8. N 6. P. e65080.
91. Lillis V., Dodgson K.S., White G.F., Payne W.J. // Appl. Environ. Microbiol. 1983. Vol. 46. N 5. P. 988.
92. Fitzgerald J.W., George J.R. // Appl. Environ. Microbiol. 1977. Vol. 34. N 1. P. 107.
93. Hossain M.M., Kawarabayasi Y., Kimura M., Kakuta Y. // J. Biochem. 2009. Vol. 146. N 6. P. 767.
94. Gao C., Jin M., Yi Z., Zeng R. // J. Microbiol. Biotechnol. 2015. Vol. 25. N 11. P. 1894.
95. Knaus T., Schober M., Kepplinger B., Faccinelli M., Pitzer J., Faber K., Macheroux P., Wagner U. // FEBS J. 2012. Vol. 279. N 23. P. 4374.
96. Li S., Su Y., Liu Y., Sun L., Yu M., Wu Y. // Proc. Biochem. 2016. Vol. 51. P. 2084.
97. White G.F., Thomas O.R. // Enzyme Microb. Technol. 1990. Vol. 12. N 9. P. 697.
98. Benkovic S.J., Vergara E.V., Hevey R.C. // J. Biol. Chem. 1971. Vol. 246. N 16. P. 4926.
99. Sampson E.J., Vergara E.V., Fedor J.M., Funk M.O., Benkovic S.J. // Arch. Biochem. Biophys. 1975. Vol. 169. N 2. P. 372.
100. Apte B.N., Siddiqi O. // Biochim. Biophys. Acta. 1971. Vol. 242. N 1. P. 129.
101. Sakurai Y., Isobe K., Shiota H. // Agric. Biol. Chem. 1980. Vol. 44. N 1. P. 1.
102. Stressler T., Leisibach D., Lutz-Wahl S., Kuhn A., Fischer L. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016. Vol. 100. N 12. P. 5401.
103. Korban S.A., Bobrov K.S., Maynskova M.A., Naryzhny S.N., Vlasova O.L., Eneyskaya E.V., Kulminskaya A.A. // Protein Eng. Des. Sel. 2017. Vol. 30. N 7. P. 477.
104. Швецова С.В., Нарыжный С.Н., Власова О.Л., Копылов А.Т., Кульминская А.А. // Неделя науки СПбПУ: материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. 2017. С. 526.
105. Reiss J. // J. Histochem. Cytochem. 1974. Vol. 22. N 3. P. 183.
106. Hall C., Brachat S., Dietrich F.S. // Eukaryot Cell. 2005. Vol. 4. N 6. P. 1102.
107. Shimizu M.T., Jorge A.O., Unterkircher C.S., Fantinato V., Paula C.R. // J. Med. Vet. Mycol. 1995. Vol. 33. N 1. P. 27.
108. Shimizu M.T., Almeida N.Q., Fantinato V., Unterkircher C.S. // Mycoses. 1996. Vol. 39. N 5–6. P. 161.
109. Coutinho S.D., Paula C.R. // Med. Mycol. 2000. Vol. 38. N 1. P. 73.
110. Linares C.E., de Loreto E.S., Silveira C.P., Pozzatti P., Scheid L.A., Santurio J.M., Alves S.H. // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2007. Vol. 49. N 4. P. 203.
111. Scott J.M., Spencer B. // Biochem. J. 1968. Vol. 106. N 2. P. 471.
112. Rasburn M., Wynn C.H. // Biochim. Biophys. Acta. 1973. Vol. 293. N 1. P. 191.
113. Burns G.R.J., Wynn C.H. // Biochem. J. 1975. Vol. 149. P. 697.
114. Burns G.R.J., Galanopoulou E., Wynn C.H. // Biochem. J. 1977. Vol. 167. P. 223.
115. Sharma A., Padwal-Desai S.R., Ninjoor V. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989. Vol. 159. N 2. P. 464.
116. Scott W.A., Metznerberg R.L. // J. Bacteriol. 1970. Vol. 104. N 3. P. 1254.
117. Burton E.G., Metznerberg R.L. // J. Bacteriol. 1973. Vol. 113. N 1. P. 519.
118. Reinert W.R., Marzluf G.A. // Biochem. Genet. 1974. Vol. 12. N 2. P. 97.
119. Pitt D. // J. Gen. Microbiol. 1968. Vol. 52. P. 67.
120. Lloyd A.G., Large P.J., Davies M., Olavesen A.H., Dodgson K.S. // Biochem. J. 1968. Vol. 108. N 3. P. 393.
121. Wilson C.L., Stiers D.L., Smith G.G. // Phytopathol. 1970. Vol. 60. P. 216.

122. McGuire W.G., Marzluf G.A. // Arch. Biochem. Biophys. 1974. Vol. 161. N 2. P. 360.
123. Boltes I., Czapinska H., Kahnert A., von Bülow R., Dierks T., Schmidt B., von Figura K., Kertesz M.A., Usón I. // Structure. 2001. Vol. 9. N 6. P. 483.
124. Lukatela G, Krauss N, Theis K, Selmer T, Gieselmann V, von Figura K, Saenger W. // Biochemistry. 1998. Vol. 37. N 11. P. 3654.
125. Bond CS, Clements PR, Ashby SJ, Collyer CA, Harrop SJ, Hopwood JJ, Guss JM. // Structure. 1997. Vol. 5. N 2. P. 277.
126. Morimoto-Tomita M., Uchimura K., Werb Z., Hemmerich S., Rosen S.D. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 51. P. 49175.
127. Gadler P., Glueck S.M., Kroutil W., Nestl B.M., Larissegger-Schnell B., Ueberbacher B.T., Wallner S.R., Faber K. // Biochem. Soc. Trans. 2006. Vol. 34. Pt. 2. P. 296.

Поступила в редакцию 10.01.18

MICROBIAL SULFATASES

S.V. Shvetsova¹, A.A. Kulminskaya^{1,2*}

(¹ Laboratory of Enzymology, Petersburg Nuclear Physics Institute Named by B.P. Konstantinov of National Research Center "Kurchatov Institute"; ² Department of Medical Physics, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; *e-mail: kulminskaya_aa@pnpi.nrcki.ru)

The ability of all organisms to cleave off or modify sulfated compounds is due to the presence of sulfatases. Sulfatases (EC 3.1.6.) cleave off sulfate groups from molecules of different chemical nature acting according to different mechanisms and represent a very heterogeneous group of enzymes. Human sulfatases are the most well-studied sulfatases due to their important role in some physiological processes. However, microbial sulfatases have been studied poorly at the biochemical level and their potential remains "in the shade". In this review we summarize current research of sulfatases from bacteria and lower eukaryotic organisms, their relationship to the modern classification and the potential of these enzymes in industry.

Key words: sulfated compounds, *p*-nitrophenyl sulfate, arylsulfatase, sulfatase, α -formylglycine, mycelial fungus, functional role, application.

Сведения об авторах: Швецова Светлана Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории энзимологии Отделения молекулярной и радиационной биофизики Петербургского института ядерной физики имени Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт» (shvetsova_sv@pnpi.nrcki.ru); Кульминская Анна Алексеевна – зав. лабораторией энзимологии Отделения молекулярной и радиационной биофизики Петербургского института ядерной физики имени Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», доцент, науч. сотр. лаборатории молекулярной нейродегенерации кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, канд. биол. наук (kulminskaya_aa@pnpi.nrcki.ru).