

ОПСИНЫ ГРЕБНЕВИКА *MNEMIOPSIS LEIDYI* И СЕТЬ БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Сергеева Е.В.¹, Фадеева М.В.¹, Хавронюк И.С.¹, Мамонтов А.А.¹, Ершов А.Б.²,
Кузнецов А.В.^{1,2}

¹ Севастопольский государственный университет,
ул. Университетская 33, г. Севастополь, 299053, РФ

² Севастопольский морской Аквариум-музей, Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН
просп. Нахимова, 2, г. Севастополь, 299011, РФ; e-mail: kuznet61@gmail.com
Поступила в редакцию 18.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0506

Аннотация. Представители типа *Stenophora* являются древней и обособленной ветвью эволюционного древа развития органического мира, обитают большей частью в эпипелагиали морей и демонстрируют удивительные механизмы приспособления к окружающей среде. С развитием техники секвенирования ДНК появилась возможность исследовать биологические объекты не только экспериментально, но и теоретически. С помощью методов биоинформатики изучали опсины гребневика *Mnemiopsis leidyi* A. Agassiz 1865. Проведена дополнительная аннотация опсинов 1, 2 и 3, AFK83788.1, AFK83789.1 и AFK83790.1, соответственно. Построены их 3D-модели и определена локализация ретиналя внутри молекул белков. Исследовано белковое окружение опсинов, охарактеризованы соседи-протеины первого и второго уровня. Показано, что структура сети белок-белковых взаимодействий напоминает перцептрон, а, следовательно, может выполнять функцию распознавания паттернов поступающих извне сигналов. Выявлена многозадачность проводящих путей от эндоцитоза до Wnt-сигнализации, что указывает на участие опсинов гребневиков в широком спектре генетических и физиологических процессов.

Ключевые слова: *Stenophora*, опсины, сигнальная трансдукция.

ВВЕДЕНИЕ

Гребневики – одни из самых древних существ. Их возраст более 500 миллионов лет [1]. Серьезное изучение гребневиков началось после расшифровки генома *Mnemiopsis leidyi* [2], когда стало понятно, что нервная система этого гребневика эволюционировала несколько раз и имеет принципиально иную структуру, чем у других животных на Земле [3]. Считается, что личинки *M. leidyi* предпочитают темноту [4], однако реакция взрослых животных на свет не столь однозначна [5]. В наших экспериментах взрослые особи *M. leidyi* демонстрировали вялую реакцию на белый и монохроматические источники света [6], что ставит вопрос о молекулярных механизмах световосприятия у этого вида.

Световые рецепторы мнемииопсиса принадлежат к широко распространённому семейству GPCR-белков (G-protein-coupled receptors), которые содержат 7 трансмембранных спиралей и передают внеклеточные сигналы посредством взаимодействия с белками, связывающими гуаниновые нуклеотиды [7,8]. Известные в настоящее время члены семейства включают родопсин-подобные GPCR (класс А, GPCRA), секретиноподобные GPCR (класс В, GPCRB), семейство рецепторов глутамата (класс С, GPCRC), рецепторы феромонов спаривания грибов (класс D, GPCRD), рецепторы cAMP (класс Е, GPCRE) и др. [9-13].

GPCR-протеины являются мишенями для лекарств и поэтому представляют значительный практический интерес. У человека обнаружено примерно 400 GPCR-рецепторов [14]. Большинство рецепторов идентифицированы на основе последовательностей ДНК, а не природы лиганда, который они связывают [15]. Следуя этим тенденциям, мы использовали методы биоинформатики для расшифровки механизмов примитивного зрения у гребневика *M. leidyi*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аминокислотные последовательности опсинов гребневика *M. leidyi* найдены в базе данных NCBI – National Center for Biotechnology Information с помощью программы BLASTp [16].

Пространственные модели белков строили на Phyge2-сервере методом сравнения гомологичных аминокислотных последовательностей с известными пространственными структурами протеинов. Оценивали достоверность и степень покрытия исследуемых последовательностей [17].

Полученные 3D-модели опсинов и координаты атомов ретиналя загружали на SwissDock-сервер. Оценивали величину ΔG (ккал/моль) как разность свободной энергии Гиббса конечного состояния (в составе комплекса) и начального состояния (в свободном виде) [18].

Визуализацию молекулярных структур выполняли с использованием программы RasMol [19].

Анализ доменной структуры белков осуществляли на Pfam 35.0 сервере [20], интерактивность протеинов анализировали как описано в [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В геноме *M. leidy* аннотированы три опсина: опсин 1 (MleiOpsin1, ML13055a, AFK83788.1) длиной 345 аа и массой 38,97 кДа, опсин 2 (MleiOpsin2, ML12047a, AFK83789.1) длиной 399 аа и массой 43,96 кДа, а также опсин 3 (MleiOpsin3, ML215412a, AFK83790.1) длиной 404 аа и массой 45,97 кДа. Сравнение этих светочувствительных белков с опсинами трихоплакса [22] позволило предположить, что опсины гребневика *M. leidy* могут обеспечивать чувствительность к синему свету, что согласуется с [23].

Светочувствительные рецепторы – трансмембранные белки-опсины *M. leidy* были подвергнуты дальнейшей аннотации. Для этого мы создали пространственные модели опсинов гребневика *M. leidy* (рис. 1), оценили качество моделей (табл. 1), а также определили положение ретиналя в 3D-моделях опсинов (рис. 2) и провели анализ взаимодействий ретиналя с моделями опсинов *M. leidy* (табл. 2), что позволяет уверенно отнести их к классу белков-опсинов и использовать для дальнейших исследований белок-белковых взаимодействий.



Рисунок 1. Пространственные модели опсинов гребневика *M. leidy*, а) опсин 1 – AFK83788.1, б) опсин 2 – AFK83789.1, в) опсин 3 – AFK83790.1, где верхняя сторона модели соответствует внешней части опсина, направленной во внеклеточное пространство, а нижняя сторона модели обозначает часть белка, обращённую в цитоплазму. Вся структура служит для проведения сигнала через мембрану внутрь клетки. То, что интегральные белки-опсины встроены в мембрану не показано

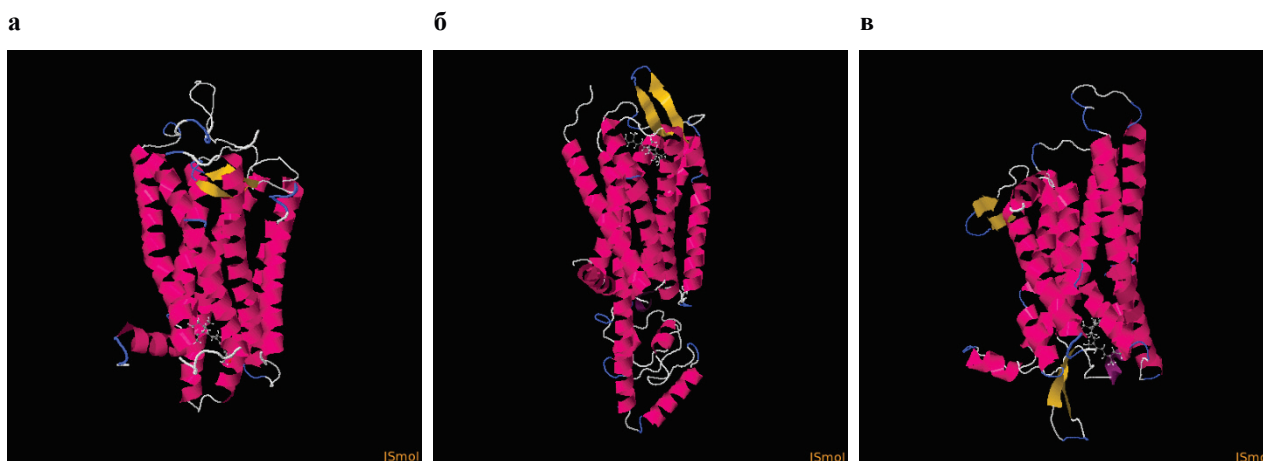


Рисунок 2. Положение ретиналя в пространственных моделях опсинов гребневика *M. leidy*, а) опсин 1 – AFK83788.1, б) опсин 2 – AFK83789.1, в) опсин 3 – AFK83790.1

Таблица 1. Оценка качества 3D-моделей опсинов гребневика *M. Leidy*

Опсин	Идентификатор	Длина, аа	Масса, кДа	Доверительность модели, %	Покрытие, %	Полнота модели
1	AFK83788.1	345	38,97	100	91	полная
2	AFK83789.1	399	43,96	100	94	полная
3	AFK83790.1	404	45,97	100	73	полная

Таблица 2. Анализ взаимодействий ретиналя с моделями опсинов *M. leidy*

Опсин	Идентификатор	Цвет	Связывание ретиналя			
			снаружи канала		внутри канала	
			число областей	-ΔG, ккал/моль	число областей	-ΔG, ккал/моль
1	AFK83788.1	*	3	7,24	1	8,02
2	AFK83789.1	синий	4	7,71	1	6,76
3	AFK83790.1	*	4	7,94	1	8,20

Примечание: * – чувствительный к синему свету по [22]

Отметим, что у опсина 2 был обнаружен массивный цитоплазматический домен с ярко выраженной α -спиралью, которая может выполнять роль лиганда в связывании с рецепторной частью нижележащих протеинов (рис. 16, 26).

Поиск ближайших соседей выявил одинаковый паттерн для опсинов 1 и 2 (AFK83788.1 и AFK83789.1), а также значительно большее число протеин-протеиновых взаимодействий в сети, чем можно ожидать от случайного набора белков, взятых из генома. Число узлов составило 7, число рёбер – 18, а коэффициент кластеризации – 0,886. Такое обогащение указывает на то, что белки функционально связаны друг с другом (рис. 3).

Анализ биологических функций протеинов показал (Рис. 3а), что все ближайшие соседи светочувствительных опсинов *M. leidy*, такие как ML047926a, ML20303a, ML13931a, ML04921a, ML20918a и ML46823a (обозначены красным цветом) выполняют трансдукцию сигнала с силой утверждения 1,22, из них протеины ML20303a, ML13931a, ML04921a и ML20918a (голубой) осуществляют внутриклеточную передачу сигналов с ратификацией 1,37.

Протеины ML13055a, ML13931a, ML04921a, ML20918a и ML46823a (рис. 3б, зелёный) связывают γ -субъединицу G-белка с силой утверждения 2,84, белки ML13931a, ML04921a и ML20918a (голубой) образуют GTP-азный комплекс и участвуют в процессе биосинтеза cAMP с оценкой 2,84, помимо этого протеины ML13931a и ML04921a (красный) обладают протеинкиназной активностью с величиной утверждения 2,96.

Белки ML13055a и ML46823a (Рис. 3в, красный) принадлежат к G-протеин связанным рецепторам с силой утверждения 2,14, а белки ML13931a и ML04921a (голубой) входят с ратификацией 1,95 в сигнальный путь Wnt – один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез и дифференцировку клеток [24,25].

Белок ML047926a принадлежит к семейству близкородственных белков аррестинов, которые регулируют функцию β -адренорецепторов, связываясь с их фосфорилированными формами, и нарушают способность активировать G-белки; могут также взаимодействовать с фосфорилированными красными/зелёными опсинами [26] или фосрестинами I и II дрозофилы, которые подвергаются светоиндуцированному фосфорилированию и, возможно, играют роль в передаче световых сигналов [27-29].

На следующем шаге исследования были рассмотрены графы соседей второго порядка (соседи соседей) с числом узлов равным 17, числом рёбер – 48 и коэффициентом средней локальной кластеризации равным 0,491 (рис. 4). Структуры сетей для опсинов 1 и 2 идентичны (данные не приводятся), за исключением вершины графа, соответствующей белку-опсину (рис. 4а, красный). Следует заметить, что структура графа напоминает перцептрон [30] с опсинами на входе, выполняющими роль сенсоров света (ML13055a-PA), промежуточным

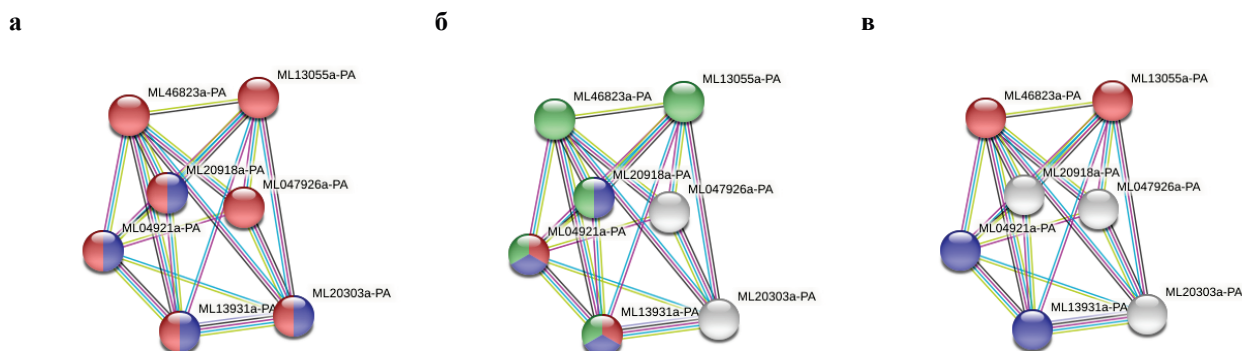
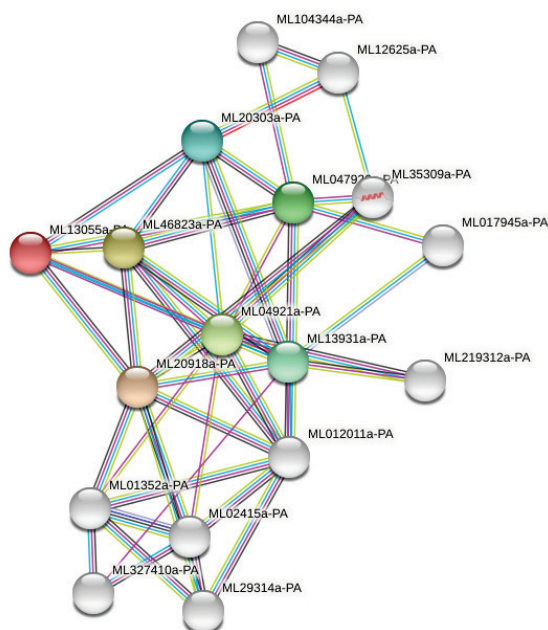


Рисунок 3. Графы ближайших соседей опсина 1 (AFK83788.1, ML13055a) из *M. leidy* и функции протеинов в узлах, а) онтология генов и биологические процессы, б) локальная сетевая кластеризация, в) KEGG-пути, объяснения в тексте

а



б

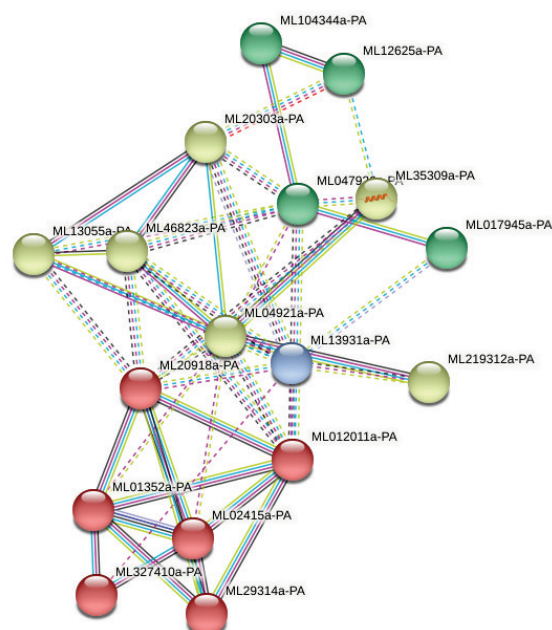


Рисунок 4. Графы взаимодействия компонентов световой трансдукции для опсина 1 (AFK83788.1, ML13055a) из *M. leidy*, а) перцептрон с одним промежуточным слоем, где красный цвет узла обозначает световые сенсоры-опсины, зелёный – G-белковые трансдукторы, серый – молекулярные актуаторы, проводящие сигнал в ядро и другие компартменты клетки, б) кластеризация, где цвета узлов означают отдельные кластеры

уровнем из 6 белков трансдукторов (ML20303a, ML047926a, ML46823a, ML04921a, ML13931a и ML20918a) и 10 белками-актуаторами на выходе (ML104344a, ML12625a, ML35309a, ML017945a, ML219312a, ML012011a, ML02415a, ML29314a, ML327410a и ML01352a).

Применение марковского алгоритма кластеризации (MCL, Markov Clustering Algorithm), основанного на случайном блуждании в графе, с использованием параметра инфляции 3 позволило выделить 4 кластера в графе второго порядка (рис. 4б), а именно:

- кластер №1, состоящий из 6 протеинов (ML012011a, ML01352a, ML02415a, ML20918a, ML29314a и ML327410a, обозначены красным), где ML29314a является сАМР-синтетазой с величиной предсказания 3,25, ML012011a с силой предсказания 2,73 участвует в G-протеин опосредованной передаче сигналов с использованием сАМР и аденилатциклазы, ML20918a задействован в обоих процессах, а в дополнение к этим 3 белкам, во внутриклеточной сигнальной трансдукции принимает участие ещё и протеин ML02415a с предсказанием 1,44;
- кластер №2, также состоящий из 6 протеинов (ML04921a, ML13055a, ML20303a, ML219312a, ML35309a и ML46823a, светло-зелёный), 3 из которых (ML13055a, ML46823a и ML219312a) с силой утверждения 1,51 представляют сигнальный путь рецептора, связанного с G-протеинами;
- кластер №3, состоящий из 4 протеинов (ML017945a, ML047926a, ML104344a и ML12625a, тёмно-зелёный), 3 из которых (ML047926a, ML104344a и ML12625a) задействованы в эндоцитозе с величиной предсказания 2,18, а 2 из них (ML104344a и ML047926a) с силой предсказания 2,56 участвуют в рецептор-опосредованном эндоцитозе; а также
- кластер №4, состоящий из 1 протеина с неизвестной функцией (ML13931a, голубой).

Далее, на основе литературных и экспериментальных данных были восстановлены 3D-структуры G-белков – вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах у *M. leidy* (рис. 5). Выступающие в качестве «хвоста» α -спирали позволяют этим белкам взаимодействовать друг с другом с образованием высокомолекулярного регуляторного комплекса.

Из молекулярных актуаторов, которые осуществляют клеточный ответ, был подробно исследован белок общего компонента системы световой трансдукции vGb – visual G beta (AFK83794.1, ML02234a), тетрамер которого собирается за счёт выступающей из диска мономера α -спирали и обладает биологической активностью (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты дополняют существующее представление о восприятии света у гребневикулов [23,31]. Показано, что опсины *M. leidy* по своей структуре напоминают известные светочувствительные рецепторы животных, состоящие из 7 трансмембранных α -спиралей, образующие пору в мембране клетки, внутри которой



Рисунок 5. Ленточные модели сигнальных субъединиц G-белкового трансдуцирующего комплекса из *M. leidy*, а) гуанин-нуклеотид-связывающая субъединица G α -1 (AGB13744.1), б) G β -субъединица (AFK83796.1, ML02234a), в) G γ -субъединица (AGB13741.1, ML012011a)

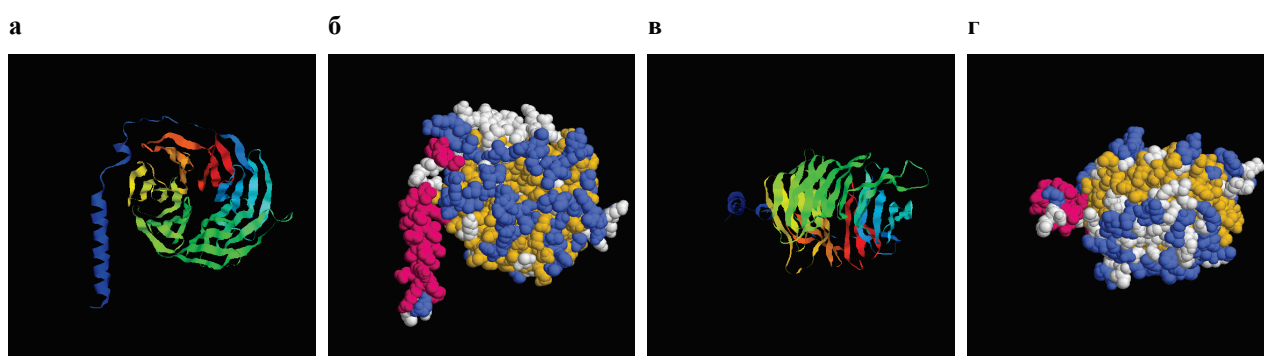


Рисунок 6. Модель общего компонента системы световой трансдукции vGb – visual G beta (AFK83794.1, ML02234a) из *M. leidy*, а, б – вид сверху, в, г – вид сбоку, а, в – ленточное представление структуры и направления аминокислотной последовательности в виде цветового спектра, б, г – представление с выделенными цветом внутренними структурами белка AFK83794.1 из *M. leidy*

располагается молекула ретиналя (рис. 1, 2). Отличительной особенностью опсина 2 из *M. leidy* является наличие цитоплазматического домена, который может выполнять дополнительные функции в проведении и регуляции сигналов внутрь клетки.

Следует отметить, что в проведённых нами ранее экспериментах [6] *M. leidy* реагировал на синефиолетовый свет лазера с длиной волны 405 нм и мощностью 5 мВ, когда непосредственно облучали аборальный орган свежевывловленной особи. Животное втягивало освещённую часть тела или стремилось развернуться на 90-180° в любую из сторон, будь то вправо, влево, вверх или вниз. В большей части опытов *M. leidy* выполнял такое вращение относительно одной точки, то есть не смещал свой «центр массы», что указывает скорее на положительный фотокинезис, чем на отрицательный фототаксис. Стоит отметить, что реакция на облучение следовала с задержкой в 2-5 с. При этом, облучение красным светом не приводило к каким-либо заметным реакциям со стороны животного, что возможно, связано с отсутствием у гребневика *M. leidy* опсинов, чувствительных к данной длине волны.

При использовании более мощных лазеров, после начала облучения аборального органа, у ранее неподвижного животного почти сразу интенсифицировалось биение ресничек, гребневик поджимал аборальную часть своего тела, закрывал ротовое отверстие и слегка деформировался, что приводило к случайным поворотам тела и смещению в случайном направлении. В результате последовательности таких событий, гребневик через некоторое время покидал узкую зону освещения лазерного луча. Мы измеряли длину временного интервала от начала подачи светового луча на аборальный орган гребневика, до выхода животного из зоны света в темноту. Оказалось, что в целом, мнемипсисы размером 4-5 см покидают зону освещения интенсивного синего луча и уходят в темноту в среднем за 20 с, что более чем в 6 раз быстрее, чем при облучении красным лучом [32].

Поиск ближайших (рис. 3) и удалённых (рис. 4) соседей опсинов в сети протеин-протеиновых взаимодействий у *M. leidy* выявил структуру белковой сети, удивительно напоминающую молекулярный перцептрон [30], способный к обучению и распознаванию паттернов входных сигналов [33], первым слоем которого являются G-протеины, как например, белок AGB13741.1 (ML012011a) пространственная реконструкция которого напоминает типичные G-белки с выступающей α -спиралью (рис. 5в). Часть из них обладала аденилатциклазной активностью, вовлекая в процесс регуляции cAMP. Помимо этого, мы обнаружили в сети трансдукции белки-партнёры, способные осуществлять эндоцитоз.

Напомним, что у животных многие сигнальные каскады используют семиспиральные трансмембранные рецепторы, подобные опсинам мнемииописа, связанные с гетеротримерными G-белками (G α - β - γ) для преобразования внеклеточных сигналов во внутриклеточные ответы [34,35]. При обмене нуклеотидов, катализируемом активированными рецепторами, гетеротримеры диссоциируют на GTP-связанные G- α -субъединицы и G- β - γ -димеры, каждый из которых может модулировать многие нижележащие эффекторы [36,37]. Для доказательства общности механизмов трансдукции, мы реконструировали одну субъединицу общего компонента системы световой трансдукции vGb (AFK83794.1) у *M. leidy* (рис. 6), которая имеет архитектуру сходную с соответствующими белковыми молекулами других животных [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вскрытая в этой работе сеть сигнальных каскадов у *M. leidy*, запускаемых опсинами, демонстрирует полифункциональность проводимых сигналов, часть из которых, возможно, участвует в регуляции эмбриогенеза и в дифференцировке клеток, как например, Wnt-сигнальный путь [39], другие задействованы в клеточном эндоцитозе. Данное обстоятельство указывает на узость представлений о световосприятии и функциональной роли опсинов у гребневиков, подобно высшим животным. Молекулярные данные указывают на существенную роль опсинов в регуляции медленных морфогенетических процессов помимо участия в быстрых физиологических реакциях.

Авторы благодарят Пономареву А.А. за инициализацию работы на опсинах гребневиков, Булкова В.А. и Чусова Т.Д. за помощь в работе экспедиции 2021 года, Машикову О.В., Аннинского Б.Е. и Силакова М.И. за обсуждение рукописи. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ ИнБЮМ тема № 0828-2018-0002 и проекта «Трихоплак для бионики II» программы Сириус.Лето: начни свой проект. Сезон 2021/2022 № 100220210118094093.

Список литературы / References:

1. Li Y., Shen X.X., Evans B., Dunn C.W., Rokas A. Rooting the Animal Tree of Life. *Mol Biol Evol.*, 2021, vol. 38, no. 10, pp. 4322-4333.
2. Ryan J.F., Pang K., Schnitzler C.E. et al. NISC Comparative Sequencing Program. The genome of the ctenophore *Mnemiopsis leidy* and its implications for cell type evolution. *Science*, 2013, vol. 342, no. 6164, p. 1242592.
3. Moroz L.L. Multiple Origins of Neurons from Secretory Cells. *Front Cell Dev Biol.*, 2021, vol. 9, p. 669087.
4. Баяндина Ю.С. Реакция личинок *Mnemiopsis leidy* на изменение освещённости. *Морской биологический журнал*, 2020, т. 5, № 2, с. 105-108. [Bayandina Yu.S. Reaction of *Mnemiopsis leidy* larvae to changes in illumination. *Marine Biological Journal*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. 105-108. (In Russ.)]
5. Baiandina Iu.S., Kirin M.P., Krivenko O.V. Black Sea *Mnemiopsis leidy* (Ctenophora) adult locomotion and light-induced behavior in laboratory experiments. *Journal of Sea Research*, 2022, vol. 180, art. no. 102152, 7 p.
6. Хавронюк И.С., Булков В.А., Мамонтов А.А., Чусов Т.Д., Кузнецов А.В. Студенческая экспедиция по изучению сенсорных систем морских обитателей в естественных условиях: воздействие лазеров на гребневиков. Севастополь, август 2021а.
7. Casey P.J., Gilman A.G. G protein involvement in receptor-effector coupling. *J Biol Chem.*, 1988, vol. 263, no. 6, pp. 2577-2580.
8. Birnbaumer L. G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 1990, vol. 30, pp. 675-705.
9. Attwood T.K., Findlay J.B. Fingerprinting G-protein-coupled receptors. *Protein Eng.*, 1994, vol. 7, no. 2, pp. 195-203.
10. Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R., Rosser E.M., Pin J.P., Davenport A.P., Spedding M., Harmar A.J. International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list. *Pharmacol Rev.*, 2005, vol. 57, no. 2, pp. 279-288.
11. Bjarnadottir T.K., Gloriam D.E., Hellstrand S.H., Kristiansson H., Fredriksson R., Schiöth H.B. Comprehensive repertoire and phylogenetic analysis of the G protein-coupled receptors in human and mouse. *Genomics*, 2006, vol. 88, no. 3, pp. 263-273.
12. Harmar A.J., Hills R.A., Rosser E.M. et al. IUPHAR-DB: the IUPHAR database of G protein-coupled receptors and ion channels. *Nucleic Acids Res.*, 2009, vol. 37, pp. 680-685.
13. Munk C., Isberg V., Mordalski S., Harpsøe K., Rataj K., Hauser A.S., Kolb P., Bojarski A.J., Vriend G., Gloriam D.E. GPCRdb: the G protein-coupled receptor database - an introduction. *Br J Pharmacol.*, 2016, vol. 173, no. 14, pp. 2195-2207.
14. Vassilatis D.K., Hohmann J.G., Zeng H. et al. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, vol. 100, no. 8, pp. 4903-4908.
15. Laschet C., Dupuis N., Hanson J. The G protein-coupled receptors deorphanization landscape. *Biochem Pharmacol.*, 2018, vol. 153, pp. 62-74.
16. Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.*, 1990, vol. 215, no. 3, pp. 403-410.
17. Kelley L.A., Mezulis S., Yates C.M., Wass M.N., Sternberg M.J. The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis. *Nat Protoc.*, 2015, vol. 10, no. 6, pp. 845-858.

18. Bitencourt-Ferreira G., de Azevedo W.F. Jr. Docking with SwissDock. *Methods Mol Biol.*, 2019, vol. 2053, pp. 189-202.
19. Sayle R., Milner-White E.J. RasMol: Biomolecular graphics for all. *Trends Biochem Sci.*, 1995, vol. 20, no. 9, p. 374.
20. Mistry J., Chuguransky S., Williams L., Qureshi M., Salazar G.A., Sonnhammer E.L.L., Tosatto S.C.E., Paladin L., Raj S., Richardson L.J., Finn R.D., Bateman A. Pfam: The protein families database in 2021. *Nucleic Acids Res.*, 2021 vol. 49, no. D1, pp. D412-D419.
21. Szklarczyk D., Gable A.L., Nastou K.C., Lyon D., Kirsch R., Pyysalo S., Doncheva N.T., Legeay M., Fang T., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.*, 2021, vol. 49, no. D1, pp. D605-D612.
22. Хавронюк И.С., Мамонтов А.А., Булков В.А., Воронин Д.П., Кузнецов А.В. Присваивание функций опсинам трихоплаксов *Trichoplax adhaerens* и *Trichoplax* sp. H2. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, 2021, т. 6, № 4, с. 686-694. [Khavronyuk I.S., Mamontov A.A., Bulkov V.A., Voronin D.P., Kuznetsov A.V. Assignment of functions to opsins of *Trichoplax adhaerens* and *Trichoplax* sp. H2. *Russian Journal of Biological Physics and Chemistry*, 2021, vol. 6, no. 4, p. 686-694. (In Russ.)]
23. Schnitzler C.E., Pang K., Powers M.L. et al. Genomic organization, evolution, and expression of photoprotein and opsin genes in *Mnemiopsis leidyi*: a new view of ctenophore photocytes. *BMC Biol.*, 2012, vol. 10, p. 107.
24. Wang J., Sinha T., Wynshaw-Boris A. Wnt signaling in mammalian development: lessons from mouse genetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2012, vol. 4, no. 5, p. a007963.
25. Garabedian M.V., Good M.C. OptoLRP6 Illuminates Wnt Signaling in Early Embryo Development. *J. Mol. Biol.*, 2021, vol. 433, no. 18, p. 167053.
26. Craft C.M., Whitmore D.H. The arrestin superfamily: cone arrestins are a fourth family. *FEBS Lett.*, 1995, vol. 362, no. 2, pp. 247-255.
27. Yamada T., Takeuchi Y., Komori N., Kobayashi H., Sakai Y., Hotta Y., Matsumoto H. A 49-kilodalton phosphoprotein in the *Drosophila* photoreceptor is an arrestin homolog. *Science*, 1990, vol. 248, no. 4954, pp. 483-486.
28. Attramadal H., Arriza J.L., Aoki C., Dawson T.M., Codina J., Kwatra M.M., Snyder S.H., Caron M.G., Lefkowitz R.J. Beta-arrestin2, a novel member of the arrestin/beta-arrestin gene family. *J Biol Chem.*, 1992, vol. 267, no. 25, pp. 17882-17890.
29. Raming K., Freitag J., Krieger J., Breer H. Arrestin-subtypes in insect antennae. *Cell Signal*, 1993, vol. 5, no. 1, pp. 69-80.
30. Scheres B., van der Putten W.H. The plant perceptron connects environment to development. *Nature*, 2017, vol. 543, no. 7645, pp. 337-345.
31. Feuda R., Hamilton S.C., McNerney J.O., Pisani D. Metazoan opsin evolution reveals a simple route to animal vision. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, vol. 109, no. 46, pp. 18868-18872.
32. Мамонтов А.А. *Воздействие монохроматических источников света на примитивных многоклеточных животных: трихоплаксов, гребневиков и медуз*. Выпускная квалификационная работа. СевГУ, 2022. [Mamontov A.A. *The impact of monochromatic light sources on primitive metazoans: trichoplax, ctenophores and jellyfish*. Final qualifying work. SevGU, 2022. (In Russ.)]
33. Timsit Y., Gregoire S.P. Towards the Idea of Molecular Brains. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22, no. 21, p. 11868.
34. Birnbaumer L., Yatani A., VanDongen A.M., Graf R., Codina J., Okabe K., Mattera R., Brown A.M. G protein coupling of receptors to ionic channels and other effector systems. *Br J Clin Pharmacol.*, 1990, vol. 30, suppl. 1, pp. 13S-22S.
35. Clapham D.E., Neer E.J. G protein beta gamma subunits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 1997 vol. 37, pp. 167-203.
36. Milligan G., Kostenis E. Heterotrimeric G-proteins: a short history. *Br J Pharmacol.*, 2006, vol. 147, suppl 1, pp. S46-55.
37. Syrovatkina V., Alegre K.O., Dey R., Huang X.Y. Regulation, Signaling, and Physiological Functions of G-Proteins. *J Mol Biol.*, 2016, vol. 428, no. 19, pp. 3850-3868.
38. Sondek J., Bohm A., Lambright D.G., Hamm H.E., Sigler P.B. Crystal structure of a G-protein beta gamma dimer at 2.1 Å resolution. *Nature*, 1996, vol. 379, no. 6563, pp. 369-374.
39. Routledge D., Scholpp S. Mechanisms of intercellular Wnt transport. *Development*, 2019, vol. 146, no. 10, p. dev176073.

OPSINS OF THE CTENOPHORE MNEMIOPSIS LEIDYI AND A NETWORK OF PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS

Sergeeva E.V.¹, Fadeeva M.V.¹, Khavronyuk I.S.¹, Mamontov A.A.¹, Ershov A.B.¹, Kuznetsov A.V.^{1,2}¹ Sevastopol State University

Universitetskaya str., 33, Sevastopol, 299053, Russia

² Sevastopol Marine Aquarium-Museum, Institute of Biology of the South Seas named after A.O. Kovalevsky RAS

Nakhimov ave., 2, Sevastopol, 299011, Russia; e-mail: kuznet61@gmail.com

Received 18.07.2022. DOI: 10.29039/rusjbp.2022.0506

Abstract. Ctenophora are ancient and separate branch of evolutionary tree of the organic world development. They inhabit mostly *epipelagic seas* and demonstrate amazing mechanisms of adaptation to the environment. It is now possible with the potential technique of DNA sequencing to study biological objects not only experimentally but also theoretically. We studied opsins of the ctenophore *Mnemiopsis leidyi* A. Agassiz 1865 using bioinformatics methods. Additional annotation of opsins 1, 2, and 3, AFK83788.1, AFK83789.1, and AFK83790.1, respectively, was performed. Their 3D models were constructed and the localization of retinal within the protein molecules was determined. The protein environment of opsins was studied, and the first- and second-level protein neighbors were characterized. The structure of the protein-protein interaction network was shown to resemble a perceptron and, therefore, to perform the function of recognizing the patterns of the signals coming from outside. The multitasking of signaling pathways from endocytosis to Wnt signaling has been revealed, indicating the involvement of Ctenophora opsins in a wide range of genetic and physiological processes.

Key words: *Ctenophora*, *opsins*, *signal transduction*.