

ШИНЖЛЭХ УХААНЫ АКАДЕМИ
ХИМИ, ХИМИЙН ТЕХНОЛОГИЙН ХҮРЭЭЛЭН

ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ТЭРГҮҮЛЭХ АЖИЛТАН, АКАДЕМИЧ Т. ГАН-ЭРДЭНИЙН

**“УУРАГ ЗАДЛАГЧ ФЕРМЕНТ БА УУРАГТ ТҮҮХИЙ ЭД:
СУДАЛГАА, ХЭРЭГЛЭЭ”**

НЭРТЭЙ 2020 ОНЫ ШИНЖЛЭХ УХААН, ТЕХНОЛОГИЙН ШАГНАЛД НЭР ДЭВШҮҮЛЖ
БУЙ БҮТЭЭЛИЙН ТОВЧООН

[Байгаль, нийгмийн ухааны шагнал]

УЛААНБААТАР ХОТ
2020 ОН

Шинжлэх ухааны академи
Хими, химийн технологийн хүрээлэн

Эрдэм шинжилгээний тэргүүлэх ажилтан, академич Т. Ган-Эрдэнийн
“Уураг задлагч фермент ба уурагт түүхий эд : судалгаа, хэрэглээ”
нэртэй 2020 оны шинжлэх ухаан, технологийн шагналд нэр дэвшүүлж буй
бүтээлийн товчоон

[Байгаль, нийгмийн ухааны шагнал]

Улаанбаатар хот

2020 он

Оршил

Шинжлэх ухаан, технологийн оны шагналд нэр дэвшүүлж буй энэхүү бүтээл нь хоёр хэсгээс бүрдэнэ. Эхний хэсэгт убикютинтэй төстэй уураг салгагч ферментүүдийн уламжлал болох субстрат, ингибиторыг гарган авах орчин үеийн молекул биологийн интeйн техник болон сонгодог органик синтезийн хосолмол аргыг цоо шинээр боловсруулж, уг аргаар гаргаж авсан уламжлалуудыг ашиглан анх удаа убикютинтэй төстэй уураг болох Nedd8 болон ISG15-ыг салгагч ферментүүдийг олж тогтоосон судалгааны үр дүн орсон болно. Энэхүү судалгаагаар Nedd8 ба ISG15-ыг салгагч DEN1, PLpro ферментүүдийн шинж чанар, анхдагч болон субстраттай харилцан үйлчилцсэн орон зайн бүтэц, организмд гүйцэтгэх үүрэг зэргийг тодорхойлж, шинжлэх ухааныг шинэ мэдлэгээр баяжуулсан.

Хоёр дахь хэсэг нь өмнөх судалгааны үр дүндээ тулгуурлан уураг задлагч ангиллын бусад ферментүүдийн шинж чанар, тогтвортой байдлыг судлаж, тэдгээрийг ашиглан эх орны уурагт түүхий эдүүдийг задлан, хялбар шингэх, шимэгдэх чиглэсэн үйлчилгээтэй, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн гарган авах чиглэлээр хийсэн судалгааны ажилд хамаарна. Энэ ажлын хүрээнд малын арьс шир, шил, элэг, пивоны хаягдал дрожж шар буурцаг гэх мэт хөдөө аж ахуй, хүнсний үйлдвэрийн хаягдлын физик, химийн шинж чанарыг тодорхойлж, тэдгээрийг малын нойр булчирхайн уураг задлагч ферментүүдээр задлан, анагаах ухаан, гоо сайхан, хүнсний салбарт хэрэглэгдэх, чиглэсэн үйлчилгээтэй биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн гарган авах технологиудыг шинээр боловсруулсан.

Дээр дурьдсан судалгааны ажлын үр дүнгээр олон улсын импакт фактор өндөртэй мэргэжлийн сэтгүүлүүдэд хэвлүүлсэн эрдэм шинжилгээний өгүүлүүдээс 1320 удаа ишлэл аваад байгаас гадна АНУ-ын BostonBiochem, Biomol зэрэг компаниуд убикютинтэй төстэй уургуудын субстрат, ингибитор зэргийг үйлдвэрлэхэд бидний боловсруулсан нийлэгжүүлэх арга техникийг ашиглаж байна.

Мөн түүнчлэн гарган авсан технологиороо хагас үйлдвэрлэлийн хэмжээнд бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэж, тэдгээрийн физик, химийн шинж чанар, ариун чанар, хоруу чанар, хүнд металлуудын агууламжийг тодорхойлоход чанар нь гадаадын ижил нэрийн бүтээгдэхүүнүүдтэй дүйцэхүүц хэмжээнд байгаа бөгөөд үйлдвэрлэсэн бүтээгдэхүүнээ Монос ХХК, Монкрем ХХК-д түүхий эдийн зориулалтаар нийлүүлж байна.

Судлагдсан байдал

Убикютин (Ubiquitin) нь 76 аминхүчлээс бүрдсэн, орон зайн тогтвортой бүтэцтэй, урт удаан хугацааны хувьслын туршид маш бага өөрчлөлтөнд орсон уураг юм. Энэ уураг нь зөвхөн эукариот организмд л байх бөгөөд Гли-Гли гэсэн карбоксил төгсгөлтэй байдаг. А. Ciechanover, А. Hershko, I. Rose нар 1970-аад оны сүүлээс убикютиныг судлаж эхэлсэн ба уг ажлаараа 2004 онд Нобелийн шагнал хүртсэн.

Убикютин нь С-төгсгөлийнхөө глициний карбоксилийн бүлгээр өөр уургийн лизиний хажуугийн амин бүлэгтэй гурван үе шаттайгаар изопептидийн холбоог үүсгэн холбогдож, тэр уургийг убикютинжүүлдэг. Уураг нь эхлээд идэвхжүүлэгч, дараа нь холбогч, төгсгөлд нь залгагч гэсэн ферментүүдийн дэс дараалсан урвалаар убикютинждэг. Идэвхжүүлэгч фермент нэг, холбогч фермент хоёр, харин залгагч фермент олон тооны уургаас бүтсэн байдаг.

Организмд убикютин нь уургийг убикютинжүүлж цаашид задлах, өөр газар зөөж аваачих зэргээр "хувь заяаг" нь өөрчилдөг. Убикютин нь энэ үүргээ гүйцэтгэсний дараа "уураг задлагч" ферментүүдийн үйлчлэлээр убикютинжсэн уургаас сална. Эдгээр ферментүүдийг убикютин салгагч фермент гэх бөгөөд түүнийг хоёр ангилладаг. Энэ нь про хэлбэрт байгаа убикютины С-төгсгөлийн уртассан хэсгийн пептидийг тасладаг буюу процессинг хийдэг ферментүүд байх бол, нөгөө нь бусад уургаас убикютиныг салгадаг эсвэл полиубикютиныг мономер болгон задладаг байна. Эдгээр ферментүүд нь том, жижиг харилцан адилгүй хэмжээтэй байдаг ч бараг бүгдээрээ цистейны төрлийн ферментүүдэд хамаарна.

Убикютинтэй төстэй арав гаруй уураг байх бөгөөд эдгээр нь убикютинтэй адилхан өөр уургийг тэмдэглэж, тэр уургийнхаа организмд гүйцэтгэх үүргийг өөрчлөх ба тэмдэглэсэн уургаасаа салгагч ферментүүдийн тусламжтайгаар сална. Убикютинтэй төстэй уургууд салгадаг ферментүүд нь убикютин салгадаг ферментүүдийн адил эс доторх маш олон төрлийн үйл ажиллагаанд оролцдог. Энэ төрлийн ферментүүдийг олж илрүүлсэн болон олдсон цөөн ферментийг судласан судалгаа одоогоор хангалттай сайн хийгдээгүй хэвээр байна.

Манай лаборатори 1980 оны дундаас эхлэн ээдэмцэр, арьс ширний год хаягдлыг ашиглан казейнат натр, пелтон, желатин зэрэг бүтээгдэхүүн гарган авах судалгааны ажил хийж, бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэн дотооддоо хэрэглэхийн зэрэгцээ заримыг нь БНХАУ, Герман, Япон, Финланд, Чех зэрэг улсад экспортолж байсан. Энэ ажлаараа бид Монгол улсын Төрийн соёрхол 1996 онд хүртсэн бөгөөд түүнээс хойш хийсэн, хоёрдогч түүхий эд - үхрийн шир, шил, малын элэг, шар буурцагнаас бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх технологи боловсруулсан судалгааны ажлыг энд оруулсан болно.

Монгол улсад жилд 8.0-10.0 сая ширхэг арьс, шир бэлтгэгдэж байна. Эдгээр түүхий эдийн 50 гаруй хувь буюу 5.7 сая ширхэг арьс, ширийг манай үйлдвэрүүд худалдан авч, 10 гаруй хувийг гүн боловсруулж, 80 гаруй хувийг хагас боловсруулж байгаа нь бас хангалтгүй ашиглаж байгаагийн харуулж байна.

Элэг нь тэжээлийн уургийн эх үүсвэрээс гадна олон төрлийн витаминь эх үүсвэр билээ. Элэг агуулсан тэжээлд метаболизмийн, дархлаа дэмжих, элэг, арьс, нүд, нөхөн үржихүйн болон сэтгэл мэдрэлийн өвчнийг анагаахдаа өөр хоорондоо харилцан үйлчлэлцэж, бие биеэндээ дэмжлэг үзүүлдэг нэгдлүүд байдаг. Манай улсын жил бүрийн мах бэлтгэлийн явцад ойролцоогоор 9 мянган тонн элэг дагалдан гардаг ч ашиглалт төдийлөн хангалттай биш байна.

Олон төрлийн аминдэм, эрдэс бодис, уураг, аминхүчлээр баялаг пивоны үйлдвэрийн хаягдал дрожж нь судлаачдын анхаарлыг ихээхэн татаж байгаа хоёрдогч түүхий эд юм. Өнөөдөр манай улсын 20 гаруй пивоны үйлдвэрүүд жилдээ 80 гаруй сая тонн шар айраг үйлдвэрлэж, 330 орчим тонн дрожж хаяж байна.

Монголд шар буурцагийг 1970-аад оноос эхлэн туршиж тариалж ирсэн. Шар буурцагийг дэлхий дахинаа хямд сайн чанарын уургийн эх үүсвэр гэж үздэг. Дэлхий дахинд шар буурцагны уураг, тос, нүүрсус, эрдэс тус бүрийн организмд үзүүлэх нөлөөллийг авч үзэж, зөв зүйтэй ашиглаж чиглэсэн үйлчилгээтэй биологийн идэвхит бүтээгдэхүүн гарган авч байна.

Өнөөдөр манай орон дээр дурьдсан уурагт түүхий эдээр баян ч коллаген, пивоны дрожж, шар буурцаг агуулсан олон арван бүтээгдэхүүн БНСАУ, БНХАУ, Япон, ОХУ зэрэг улс орноос импортоор оруулж ирсээр байна.

Зорилго

Энэ бүтээлд орсон судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд дараах хоёр зорилгыг тавьсан болно. Үүнд :

1. Убикютинтэй төстэй уургууд болох Nedd8, ISG15 - ыг салгагч ферментийн ингибитор, субстратыг нийлэгжүүлэн гарган авах, тэдгээрийн шинж чанарыг нь тодорхойлох, гарган авсан ингибитор, субстратыг ашиглан убикютинтэй төстэй уураг болох Nedd8 болон ISG15 уургийг салгагч шинэ фермент олж илрүүлэх, шинж чанар, орон зайн бүтцийг нь тодорхойлох,
2. Эх орны хөдөө аж ахуйн болон хүнсний үйлдвэрлэлээс гол төлөв хаягдал болж гардаг хоёрдогч уурагт түүхий эд болох малын арьс шир болон шил, малын элэг, хаягдал дрожж, шар буурцаг зэргийг ашиглан анагаах ухаан, гоо сайхан, хүнсний салбарт хэрэглэгдэх чиглэсэн үйлчилгээтэй биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэх технологи боловсруулах.

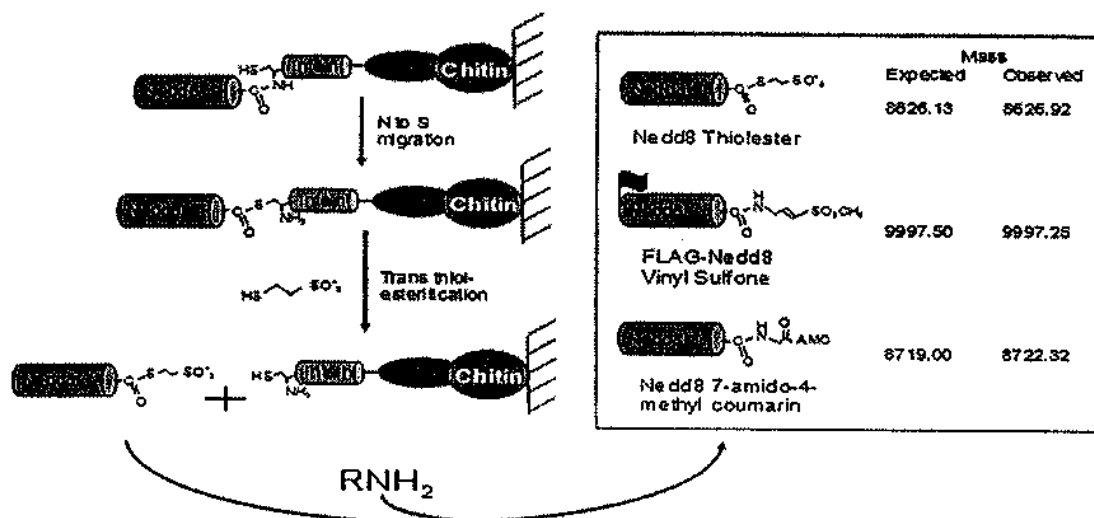
Арга зүй

Эхний зорилгын хүрээнд хийгдсэн судалгаанд Nedd8, ISG15-ийн плазмид зохиох, уургуудийг рекомбинантын аргаар нийлэгжүүлэх, нийлмэл эфирийг аффины хроматографаар цэвэрлэх, уламжлалуудыг молекул биологийн интейн техник, органик синтезийн аргыг хослуулан нийлэгжүүлэх, ион солилцогч хроматографаар цэвэрлэх, молекул жинг масс спектрометрийн аргаар тодорхойлох, L-M(ТК-) эсийн ханд бэлтгэх, ферментийг ингибитораар тэмдэглэх, тэмдэглэсэн уургийг аффины хроматографаар цэвэрлэх, фермент субстратын орон зайн бүтэц тогтоох зэрэг аргуудыг ашиглав.

Дараагийн зорилгын хүрээнд хийгдсэн судалгаанд түүхий эд, бэлэн бүтээгдэхүүн дэх буюу уургийг Кьелдалийн арга, Брадфордын арга, Лоурын арга, тосыг Сокслетийн, чийгийг жингийн, үнсийг шатаах, аминхүчил, пептидийн бүрдэлийг хроматографын аргаар тус тус тодорхойлов. Бэлэн бүтээгдэхүүний ариун чанар, фармакологийн туршилт зэргийг Мэргэжлийн хяналтын ерөнхий газрын Хүнсний аюулгүй байдлын улсын лаборатори, Монос компанийн Эм судлалын хүрээлэнгийн лабораториудад хийлгэсэн болно.

Үр дүн

Убикютинтэй төстэй уургуудыг салгагч ферментийг судлахад зориулж, уургийн орон зайн бүтцийг нь алдагдуулдаггүй интейн техник, органик синтезийн аргуудыг хослуулан ашиглаж, уураг дээр суурилсан субстрат, ингибитор гарган авсан.



Зураг 1. Интейн техник, органик синтезийн аргуудын тусламжтайгаар Nedd8-ийн уламжлалуудыг нийлэгжүүлсэн бүдүүвч

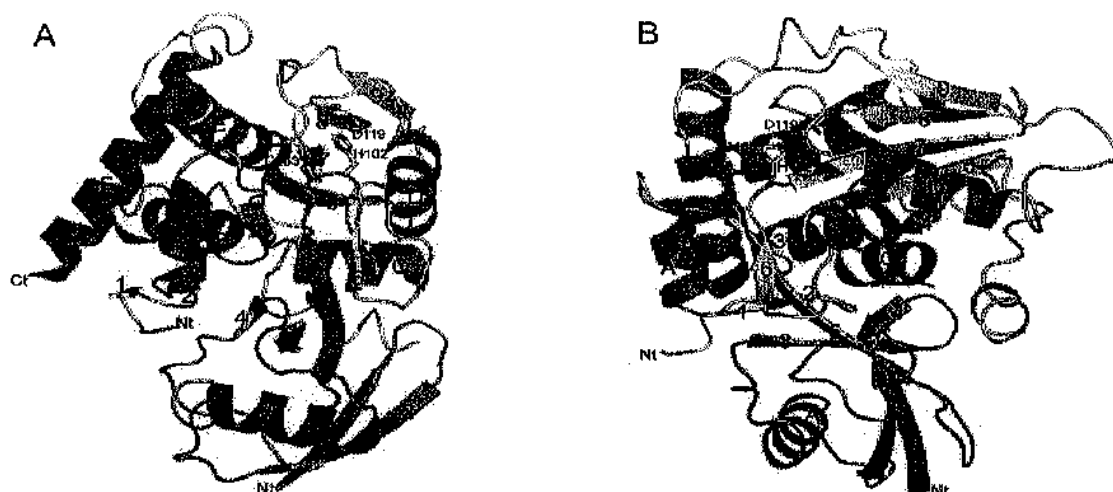
Зураг 1-ээс харахад нийлэгжүүлж гарган авсан Nedd8-ийн тооцоолж гаргасан болон масс спектрометрээр тогтоосон молекул жингийн хооронд зөрөө бараг байгаагүй бөгөөд нийлэгжүүлсэн Nedd8-AMC-ийг UCH-L3 ферментээр таслахад AMC чөлөөллөгдөж, Nedd8-VS - оор урвал саатуулагдаж байлаа [Gan-Erdene et al., 2003]. Харин ISG15 нь убикютинээс хоёр дахин том учраас нэг цэнэгийн зөрөөгөөр цэвэрлэх боломжгүйгээс ISG15-ны уламжлалуудын молекул жинг тогтоож чадаагүй боловч амьтаны эсийн хандыг ашиглан ISG15-ны субстрат, ингибиторыг идэвхтэй хэлбэртэй нийлэгжсэнийг нь тогтоосон [Wilkinson et al, 2005].

Хулганын L-M(TK-) эсийн ханданд FLAG-Nedd8-VS шинэ ингибитор нэмж өгөхөд 3 уураг тэмдэглэгдсэн ба 40 000 дальтон жинтэй уураг нь UCH-L3, 48 000 жинтэй уураг нь актин байв. Харин 35 000 дальтон жинтэй уураг нь SENP8 гэдэг шинэ фермент байсан ба түүнийг трипсинээр задлаж, LC-MS/MS-ын аргаар тодорхойлоход Nedd8 болон SENP8 хоёрын аль алинаас нь пептидүүд илэрлээ.

SENP8-ыг рекомбинантны аргаар нийлэгжүүлээд Nedd8-AMC субстратыг таслахад Км нь Ub-AMC-ыг тасласнаас 100 дахин хурдан байсан бол убикютин салгагч UCH-L3 ферментээр Nedd8-AMC таслахад Км нь Ub-AMC-ыг тасласнаас 100 дахин удаан байлаа.

Өмнө нь SENP8 ферментийг уургаас SUMO-г салгадаг фермент гэж үздэг байсан бол энэхүү судалгаагаар SENP8 фермент нь Nedd8 салгагч фермент болохыг анх удаа батлаж, түүнийг DEN1 гэж нэрлэн, Nedd8-ийг салгагч ферментээр шинээр ангилласан.

DEN1 фермент болон Nedd8-ийн ингибитор хоёрын комплексийн орон зайн бүтэцийг рентген туяаны аргаар тодорхойлсныг Зураг 2-т үзүүлэв. DEN1 болон Nedd8 хоёр уураг нь харилцан бие биедээ фермент субстрат хоёрын сонгодог онолоор таарч байгаа (Зураг 2) ба DEN1 бол Nedd8-ийг салгагч физиологийн фермент болох нь орон зайн бүтцээрээ дахин батлагдаж байна [Gan-Erdene et al., 2003].



Зураг 2. DEN1 болон Nedd8 хоёрын комплексийн орон зайн бүтэц

Хулганын L-M(TK-) эсийн хандыг HA-ISG15-VS-аар тэмдэглэгдэхэд гарсан 140 000 дальтон жинтэй уураг бол Isopeptidase T, 105 000 дальтон жинтэй уураг нь ULP14 байлаа. Харин SARS коронавирусын папайнтэй төстэй уураг задлагч PLpro фермент ISG15-AMC-ыг маш сайн таслаж байсан бол Isopeptidase T фермент нь ISG15-AMC субстратыг маш муу таслаж байлаа. PLpro фермент нь про хэлбэрт

байгаа ISG15-ийг processing сайн хийж байв. Энэ бүх үр дүн нь PLpro ферментийг ISG15 салгагч фермент мөн болохыг батлаж байна [Wilkinson et al., 2005].

Коллагений гидролизат гарган авах судалгааны ажилд үхрийн шир, шил гэсэн хоёр түүхий эдийг ашиглав.

Үхрийн ширний 83.93%-ийг коллаген байгаа нь коллагений гидролизат гарган авахад тохиромжтой, олдоцтой түүхий эд гэж үзэхэд хүргэв. Үхрийн ширийг рН 14-д дэвтээж, 50°C-д, үхрийн нойр булчирхайг (фермент, субстратын харьцаа 1:4) ашиглан, рН 8-д үргэлж хутган 4 цаг явуулах технологийн горим тогтоосны дагуу гидролизыг явуулав. Шингэнийг өтгөрүүлээд хатаав. Гарц 65% байлаа. Гидролизат нь цайвар шаргал өнгөтэй, элдэв гаж амт, үнэргүй, нунтаг, уургийн агууламж өндөртэй, уусалт сайтай бүтээгдэхүүн болсон байв. Гидролизатын физик, химийн үзүүлэлтийг тодорхойлоод Япон улсын "Lotte collagen" бүтээгдэхүүнтэй харьцуулахад уургийн агууламж нь ойролцоо харин манай гидролизатын амины азот 1.5 дахин их байгаа нь илүү гүн задарсныг харууллаа.

Шинэ түүхий эд-малын шилний химийн найрлагыг нь тодорхойлоход уураг 42%, оксипролин 1.24%, тос 0%, чийг 54%, үнс 0.5% байв. Хуурай бодист шилжүүлэн тооцоход 91% нь уураг, уургийн 21% нь коллаген, 79% нь эластин байв. Манай улсын стандартаар үхрийн шил нь аюулгүй байдлын шаардлагыг бүрэн хангаж байгаа ба As, Cd, Pb зөвшөөрөгдөх хэмжээнээс бага байгаа нь гидролизат гарган авахад тохирох түүхий эд болохыг харуулж байна. Шилний гидролизийн параметруудийг тогтооход шилийг ширтэй адил нөхцөлд гидролиз явуулж болохоор байсан учраас тэр горимыг ашиглав. Харин хугацаа нь 5 цаг байв. Гарган авсан бүтээгдэхүүн нь Япон, Чех улсын бүтээгдэхүүнүүдтэй харьцуулахад 1.5-2.5 дахин их антиоксидант идэвхтэй байна. Мөн коллагений гидролизатад бага молекул жинтэй пептидүүд дийлэнх хувийг (84%) эзлэж байгаа нь биологийн идэвхтэй, усанд сайн уусдаг учраас төрөл бүрийн бүтээгдэхүүний найрлаганд оруулахад тохиромжтой болохыг харуулав [Мөнхцэцэг ба бусад, 2017].

Малын элэг бол хүнсний бүтээгдэхүүний уламжлалт түүхий эд болохын зэрэгцээ ихээхэн хэмжээгээр судлагдсан хоёрдогч түүхий эд. Элэг, усны харьцаа 1:5, фермент, субстратын харьцаа 1:4 байхаар нойр булчирхай хийж, рН8.0-д, 50°C-д 4 цаг явуулах горим тогтоож, гидролизийг явуулав. Гарц ойролцоогоор 73 % байв.

Манай элэгний гидролизатын үнслэг 7.4 %, рН 6.1, чийг 4.0% байгаа нь АНУ-ын Liver Extract, Liver Hydrolysate ижил нэр төрлийн бэлдмэлтэй харьцуулахад ойролцоо байв. Манай гидролизатын амины азот 4.3 % байгаа нь "Liver Extract"-тай (3%) харьцуулахад их байгаа нь гүн задралд орсонг харууллаа. Элэгний гидролизатын хүнд металл, цацрагийн бохирдлын агууламж нь улсын стандартын зөвшөөрөгдөх дээд хэмжээнээс бага байв [Даваасамбуу ба бусад., 2012].

Пивоны дрожжийн хуурай бодис 14-19%, уураг 51% байв. Дрожжийн ферментэт гидролизыг рН 8.0-д, 45-50°C-д, фермент, субстратын харьцаа 1:4 байхаар тохируулж, 5 цаг хутгаж явуулав. Шингэнийг өтгөрүүлж, тоосруулан хатаав. Гарц 52% байв. Энэ гидролизат нь гадаадын ижил нэрийн MP Biomedicals бүтээгдэхүүнтэй ойролцоо үзүүлэлттэй байв. Үнслэгийн хэмжээ л өндөр (7.5%) байв. Гарган авсан бүтээгдэхүүний задралын коэффициент 0.5-0.6 байгаа нь "дунд" зэрэгтэй задарсан гэх ангилалд хамаарч байгаа нь шаардлагыг хангаж байна гэсэн үг. Микробиологийн болон хүнд металлын шинжилгээний дүнгээс харахад хүнс, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнд тавигдах стандартын шаардлагыг хангаж байна. Гидролизатын LD₅₀ 2.5 г/кг байгаа нь хорон чанар багатайд орно. Мөн энэ гидролизатыг шар сүүний уургийн гидролизаттай хольж бие биенээ нөхсөн чиглэсэн үйлчилгээтэй бүтээгдэхүүн, гидролизатыг зэс, цайраар баяжуулан шинэ бүтээгдэхүүн гарган аваад байна [Баяржаргал ба бусад., 2014].

Манайд тариалж байгаа шар буурцгийн ургац бага тул бид судалгааны ажилд хүнсний захаас худалдан авсан шар буурцгийн үрийг ашиглалаа. Эхлээд бид шар буурцагнаас сүүг буюу сүүн хандыг гарган авлаа. Шар буурцагаас цэвэр уураг дангаар ялгах нь үнэ өртөг ихтэй процесс тул сүүн хандыг гидролизд ашиглах боломжийг судлав. Үрийг дэвтээн гомогенжүүлж, 1:10 харьцаатай устай хольж, 50°C-д 3 цагийн турш хандлан буцалгаж гарган авсан хандыг сепаратордав. Уургийн агууламжаараа шар буурцгийн гурилтай дүйж байсан тул шингэн сүүн хандыг рН 8 орчинд үхрийн нойр булчирхайн идэвхжүүлсэн ферментүүдийг (фермент, субстратын харьцаа 1:4) ашиглан 50°C-д 5 цаг гидролизод оруулав. Гарган авсан бүтээгдэхүүн нь уургийн агууламж өндөртэй, гашуун амт багатай, уусах чанар сайтай бүтээгдэхүүн болсон тул сувиллын зориулалттай тэжээл, коктейль зэргийн найрлагад оруулан хэрэглэх боломжтой гэж үзэж байна [Баяржаргал ба бусад., 2013].

Дүгнэлт

1. Убикютинтэй төстэй уургууд болох Nedd8, ISG15 - ыг салгагч ферментийн хоёр өөр ингибитор, нэг субстратыг интэйн техникийн аргаар, уг уургийн C-төгсгөлийг орон зайн бүтцийг алдагдуулахгүйгээр идэвхжүүлж, түүнийг сонгодог органик синтезийн аргаар уургийн биш субстрат, ингибитор бий болгох функциональ бүлэгтэй холбон, уламжлалуудыг нийлэгжүүлэх хосолмол аргыг шинээр боловсрууллаа.
2. Шинээр нийлэгжүүлсэн Nedd8-ын ингибитор, субстратыг ашиглан, убикютинтэй төстэй уураг болох Nedd8-ыг салгагч фермент DEN1-ийг шинээр олж илрүүлэн, түүний кинетик болон фермент, субстрат хоёрын орон зайн бүтэц, шинж чанарыг анх удаа тодорхойлов.
3. Уургаас SUMO-г салгадаг фермент гэж үздэг байсан SENP8 ферментийг Nedd8 салгагч физиологийн фермент болохыг анх удаа батлаж, түүнийг DEN1 гэж нэрлэн, шинээр ангилав.
4. ISG15-ыг салгагч ферментийн ингибитор, субстратыг ашиглан Isopeptidase T болон USP14 ферментүүд нь уг ISG15-AMC-ыг тасладаг шинэ идэвхтэй болохыг тогтоов. Халдварт өвчин үүсгэгч SARS коронавирусын папайнтэй төстэй уураг задлагч PLpro фермент нь убикютинтэй төстэй ISG15 уургийг салгагч физиологийн фермент болохыг анх удаа тодорхойллоо.
5. Шинээр боловсруулсан, молекул биологийн интэйн техникийн болон сонгодог органик синтезийн хосломол аргыг АНУ-ын BostonBiochem, Biomol зэрэг компаниуд убикютинтэй төстэй уураг салгагч ферментүүдийн уламжлал болох субстрат, ингибитор гарган авахад ашиглаж, бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэж байна.
6. Эх орны уурагт түүхий эд болох малын арьс шир, шил, элэг, пивоны хаягдал дрожж, шар буурцаг зэргийг уураг задлагч ферментээр задлан, биологийн идэвхит пептидүүд, нэгдлүүд агуулсан, чиглэсэн үйлчилгээтэй, импортыг орлох, экспортох боломжтой коллагений гидролизат, элэгний гидролизат, дрожжийн гидролизат, шар буурцагны сүү, гидролизат зэрэг биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн гарган авах технологи боловсруулж, бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэн, элэгний гидролизатыг Монос ХХК-ын элэг хамгаалах үйлчилгээтэй "Силлихол" бэлдмэлийн, дрожжийн гидролизатыг Монкрем ХХК-ын үс арчилгааны бүтээгдэхүүнийн түүхий эдийн зориулалтаар нийлүүлж байна.

Ном зүй

Баяржаргал, М., Нарангэрэл, М., Лхагвамаа, Э., Ариунсайхан, Ц., Анхцэцэг, Б., Ган-Эрдэнэ, Т., Рэгдэл, Д. (2014). Пивоны үйлдвэрийн хаягдал дрожжоос гарган авсан задрагийн *in vitro* болон *in vivo* судалгааны дүнгээс. *Innovation*, 7 (4), Х. 62 – 65.

Баяржаргал, М., Оюунтуяа, Б., Амгаланжаргал, Х., Долгорсүрэн, Б., Ган-Эрдэнэ, Т. (2013). Шар буурцгийн уурагт бүтээгдэхүүн гарган авч ферментэт гидролизийн субстрат болгон ашиглах боломж. *Химийн нийгэмлэгийн бүтээл*, N8, Х. 141 - 149.

Мөнхцэцэг, Б., Баяржаргал, М., Анхцэцэг, Б., Оюунтуяа, Б., Ариун, Н., Ган-Эрдэнэ, Т., Даваасамбуу, Т. (2017). Үхрийн арьснаас коллаген уургийн гидролизат гарган авч, шинж чанарыг тодорхойлсон дүнгээс. *Монголын мал эмнэлгийн шинжлэх ухаан, технологийн сэтгүүл*, 03/03, Х.81-85.

Даваасамбуу, Т., Оюунчимэг, Б., Чимэгээ, Ц., Сосорбурам, Б., Нарангэрэл, Б., Ганболд, Д., Лхагва, Л., Хүрэлбаатар, Л., Баяржаргал, М., Ган-Эрдэнэ, Т. (2012). Элэгний гидролизатын фармакологийн үйлдлийг судалсан үр дүн. *Монголын анагаах ухаан*, 4(162), Х. 78-85.

Gan-Erdene, T., Nagamalleswari, K., Yin, L., Wu, K., Pan, Z.Q. and Wilkinson, K.D. (2003). Identification and characterization of DEN1, a deneddylase of the ULP family, *J. Biol. Chem.*, 278, 28892–28900.

Wilkinson, K.D., Gan-Erdene, T. and Kolli, N. (2005). Derivatization of the C-Terminus of Ubiquitin and Ubiquitin-like Proteins Using Intein Chemistry: Methods and Uses. *Methods in Enzymology*, 399, 37-51.

Эдгээр судалгааны ажлын үр дүнг гадаадын импакт фактор өндөртэй болон дотоодын хэдэн хэдэн эрдэм шинжилгээний сэтгүүлд хэвлүүлсэн бөгөөд тэдгээр эрдэм шинжилгээний өгүүллүүдийг нийтдээ 1320 гаруй удаа ишлэсэн байна.

Товчилсон үгийн тайлбар

- Nedd8** - Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 8
- Nedd8-AMC** - Nedd8-7-amino-4-methylcoumarin
- Nedd8-VS** - Nedd8-Vinyl Sulfone
- FLAG-Nedd8-VS** - FLAG (DYKDDDDK peptide tag)-Nedd8-Vinyl Sulfone
- ISG15** - Interferon-stimulated gene15
- ISG15-AMC** - ISG15 -7-amino-4-methylcoumarin
- HA-ISG15-VS** - HA (YPYDVPDYA peptide tag)-ISG15-Vinyl Sulfone
- Ub-AMC** - Ubiquitin-7-amino-4-methylcoumarin
- SUMO** - Small Ubiquitin-like Modifier
- UCH-L3** - Ubiquitin Carboxyl -Terminal Hydrolase Isozyme L3
- DEN1** - Deneddylase 1
- SENp8** - Sentrin-specific protease 8 i
- PLpro** - Papain-like protease
- L-M(TK⁻)** - L-M mouse fibroblast cell line (thymidine kinase (TK⁻)-deficient)
- SARS** - Severe acute respiratory syndrome