

THE LEVEL OF UBIQUITIN CONJUGATES IN MURINE BLOOD SERUM: RELEVANCE TO RADIOPROTECTION AND AGE-RELATED VARIABILITY

I. IORAMASHVILI *, R. SUJASHVILI, M. GOGEBASHVILI, G. JAVAKHISHVILI, N. IVANISHVILI

Department of Biophysics, Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi Georgia GE

E-mail: irineioramashvili78@gmail.com *, email: sujaruss@gmail.com, gogebashvili@gmail.com, george.java7@gmail.com, nazikoivanishvili@gmail.com

Corresponding author: I. Ioramashvili, e-mail: irineioramashvili78@gmail.com

*Human exposure to radiation, such as cosmic and earth background radiation, industrial background radiation, as well as radiation caused by various human activities is known to trigger various intra and extra-cellular responses. It is also known that the radiation response and sensitivity is age-dependent. Ubiquitin conjugates in murine blood serum were analyzed under normal and pathological conditions caused by irradiation across different age groups. Nonlinear white mice *Mus musculus* were used for tests. The source of radiation was ¹³⁷Cs with dose rate 1Gy/min., due exposure 5min (LD₅₀ 5Gy) executed using the «GUPOS-3M» gamma facility. Using immunoblotting for measurement data was statistically analyzed to unveil changes in ubiquitin conjugate levels following ionizing radiation and intraperitoneal ubiquitin administration. Age-related variability in ubiquitin conjugates levels is identified, shedding light on ubiquitin injection role in modulating radiation responses across age groups. These findings hold implications for cellular biology and clinical radiation therapy, offering hope for future therapeutic interventions and enhanced radiation therapy outcomes.*

Key words: ubiquitin, ubiquitin conjugates, irradiation, response to radiation, age-related differences

РІВЕНЬ КОН'ЮГАТІВ УБІКВІТИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ МИШЕЙ: ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРОТИПРОМЕНЕВОГО ЗАХИСТУ ТА ВІКОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ

Відомо, що вплив опромінення на людину, наприклад, фонового випромінювання космосу та Землі, фонового промислового випромінювання, а також випромінювання, спричиненого різними видами людської діяльності, викликає різні внутрі-

шньоклітинні та позаклітинні реакції. Відомо також, що реакція на опромінення та чутливість до нього залежать від віку. Кон'югати убіквітину в сироватці крові мишей були проаналізовані за нормальних і патологічних умов, спричинених опроміненням, у різних вікових групах. Для досліджень використовували нелінійних білих мишей *Mus musculus*. Джерелом випромінювання був ¹³⁷Cs з потужністю дози 1 Гр/хв при експозиції 5 хв (LD₅₀ 5 Гр), яку здійснювали на гамма-установці «GUPOS-3М». За допомогою імуноблотингу дані вимірювань були статистично проаналізовані для виявлення змін у рівнях кон'югату убіквітину після іонізуючого опромінення та внутрішньочеревного введення убіквітину. Виявлено вікову варіабельність рівнів кон'югатів убіквітину, що проливає світло на роль ін'єкції убіквітину в модуляції реакції на опромінення в різних вікових групах. Ці результати мають значення для клітинної біології та клінічної променевої терапії, даючи надію на майбутні терапевтичні втручання та покращення результатів променевої терапії.

Ключові слова: убіквітин, кон'югати убіквітину, опромінення, реакція на опромінення, вікові відмінності.

REFERENCES

- Adjemian S, Oltean T, Martens S et al (2020) Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methu-osis, and iron-dependent cell death. *Cell Death Dis* 11:1003. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03209-y>
- Akutsu M, Dikic I, Bremm A (2016) Ubiquitin chain diversity at a glance. *J Cell Sci* 129(5):875–880. <https://doi.org/10.1242/jcs.183954>
- Castaceda CA, Dixon EK, Walker O et al (2016) Linkage via K27 bestows ubiquitin chains with unique properties among polyubiquitins. *Structure* 24(3): 423–436. <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.01.007>
- Frush DP (2013) Radiation risks to children from medical imaging. *Rev Med Clin Las Condes* 24(1):7–12. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70124-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70124-X)
- Ioramashvili I, Gogebashvili M, Sujashvili R, Ivanishvili N (2023) Evaluation of differently expressed genes in irradiated and intact mice to study radioactive aging phenomenon. *Radiobiol Radiat Saf* 3(4):32–40
- Jiao Y, Cao F, Liu H (2022) Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Phys* 123(5):376–386. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001601>
- Lecker SH (2006) Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 17(7):1807–1819. <https://doi.org/10.1093/nq/s9-VIII.206.466>

- Little JB (2003) Principal cellular and tissue effects of radiation. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al. (eds) *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. BC Decker. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12344/>
- Liu W, Tang X, Qi X et al (2020) The ubiquitin conjugating enzyme: An important ubiquitin transfer platform in ubiquitin-proteasome system. *Int J Mol Sci* 21(8):2894. <https://doi.org/10.3390/ijms21082894>
- Maier PH, Wenz F, Herskind C (2016) Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization. *Int J Mol Sci* 17(1):102. <https://doi.org/10.3390/ijms17010102>
- Majetschak M (2011) Extracellular ubiquitin: Immune modulator and endogenous opponent of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol* 89(2):205–219. <https://doi.org/10.2147/JPR.S44571>
- Majetschak M, Krehm U, Bardenheuer M et al (2003) Extracellular ubiquitin inhibits the TNF- α response to endotoxin in peripheral blood mononuclear cells and regulates endotoxin hyporesponsiveness in critical illness. *Blood* 101(5):1882–1890. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0918>
- Martinez-Vicente M, Sovak G, Cuervo AM (2005) Protein degradation and aging. *Exp Gerontol* 40(8–9):622–633. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.07.005>
- Ohtake F, Saeki Y, Ishido S et al (2016) The K48-K63 branched ubiquitin chain regulates NF- κ B signaling. *Mol Cell* 64(2):251–266. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.014>
- Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students (2010) IAEA-TCS-42. ISSN 1018-5518. Int Atomic Energy Agency (IAEA). <https://www.iaea.org/publications/iaea-tcs-42>
- Salas-Lloret D, González-Prieto R (2022) Insights in post-translational modifications: Ubiquitin and SUMO. *Int J Mol Sci* 23(6):3281. <https://doi.org/10.3390/ijms23063281>
- Sujashvili R (2015) Extracellular ubiquitin: New potential therapeutics for hematological diseases. *J Mol Histol Med Physiol* 1(1):7–12. <https://doi.org/10.4172/JMHMP.1000102>
- Sujashvili R, Bakuradze E, Modebadze I et al (2011) *In vivo* investigation of extracellular ubiquitin effect on liver histoarchitectonics. *GMN* N2(191):72–76
- Sujashvili R, Bakuradze E, Modebadze I et al (2013) Ubiquitin in combination with alcohol stimulates proliferative activity of hepatocytes. *GMN* 10(223): 86–90
- Sujashvili R, Ioramashvili I, Gvinadze N, Aptsiauri K (2014) Inhibition of proliferative activity of bone marrow cells by extracellular ubiquitin. *Proc Georgian Natl Acad Sci Biomed Ser* 40(5–6):265–270
- Tong J, Hei ATK (2020) Aging and age-related health effects of ionizing radiation. *Radiat Med Prot* 1(1):15–23. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2020.01.005>

Received January 10, 2024

Received March 22, 2024

Accepted January 18, 2025