

*636.082.12*

*Дутченко А.П.*

*Студентка*

*Шатобалов Я.И.*

*Студент*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Российская Федерация, г. Кемерово*

*Dutchenko A.P.*

*Student*

*Shatobalov Ya.I.*

*Student*

*Kemerovo State Medical University*

*Russian Federation, Kemerovo*

## **СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПРОТЕАСОМЫ.**

Аннотация: в данной статье описана структура и функции протеасом.

Эукариотическая 26S протеасома представляет собой комплекс, состоящий из одной 20S-основной протеасомы и двух 19S-регуляторных колпачков. 20S-ядерная протеасома содержит семь различных  $\alpha$ -субъединицы и семь различных  $\beta$ -субъединиц в его двойном симметричном  $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$  сложенном комплексе. Основными функциями протеасомы являются переваривание белков, намеченных для разрушения благодаря связыванию с убиквитином и процессинг белков.

Ключевые слова: протеасома, убиквинтин, процессинг

## **STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE PROTEASOME.**

Resume: this article describes the structure and functions of proteasomes. The eukaryotic 26S proteasome is a complex consisting of one 20S main proteasome and two 19S regulatory caps. The 20S-nuclear proteasome contains seven different  $\alpha$ -subunits and seven different  $\beta$ -subunits in its double symmetric  $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$  folded complex. The main functions of the proteasome are the digestion of proteins intended for destruction due to binding to ubiquitin and protein processing.

Keywords: proteasome, ubiquitin, processing.

Протеосомы представляют собой комплексы, состоящие из большого числа протеаз, которые переваривают белки, намеченные для разрушения благодаря связыванию с убиквитином. Разрушение белков очень важно для устранения избытка ферментов и других белковых молекул, которые становятся ненужными клетке после того, как они выполняют свои нормальные функции, а также для удаления неправильно свернутых белков. Работа протеасомного комплекса связана с патогенезом многих заболеваний, поэтому знания в этой области могут помочь в понимании причины болезни и механизма ее течения [1].

Эукариотическая 26S протеасома представляет собой большой комплекс размером 2,4 МДа, состоящий из одной 20S-основной протеасомы и двух 19S-регуляторных колпачков (рис. 1).

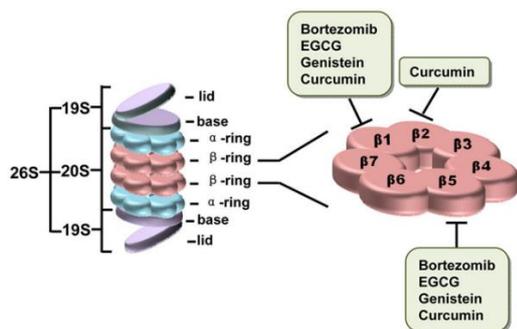


Рис. (1). Схема протеасомы 26S и ее каталитических субъединиц [4]

20S-ядерная протеасома содержит семь различных  $\alpha$ -субъединицы и семь различных  $\beta$ -субъединиц в его двойном симметричном  $\alpha 7\beta 7\beta 7\alpha 7$  сложенном комплексе, среди которых в основном три набора  $\beta$ -субъединиц,  $\beta 1$  (каспазаподобные, или пептидил-глутамил -пептид-гидролизующие, RGRH-подобные),  $\beta 2$  (трипсиноподобные) и  $\beta 5$  (химотрипсин-подобные) являются протеолитически активными. Регуляторные колпачки 19S состоят из крышки, которая отвечает за распознавание и стыковку полиубиквитинилированных белков с протеасомой ядра 20S, и основания, которое содержит АТФазы. Они требуется для разворачивания крупных белков. В отличие от обычных протеолитических ферментов, которые содержат каталитическую триаду, каталитические субъединицы протеасомы, а именно  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 5$ , принадлежат к особой группе, называемой N-концевыми нуклеофильными гидролазами, которая использует боковую цепь N-концевого остатка в качестве каталитического нуклеофила [2-3]. Различные наблюдения указывают на то, что все три каталитические  $\beta$ -субъединицы действительно реагируют с пептидными связями субстратов, а также с электрофильными функциональными группами ингибиторов через их –ОН-группу N-концевого треонина [4-5].

Активность протеасом может быть либо повышена, либо понижена в условиях *in vivo*. Во многих случаях рака активность протеасом повышается с помощью клеточных онкогенных факторов. Повышенная

активность протеасом, в свою очередь, способствует деградации белков-супрессоров опухоли, что приводит к выживанию и пролиферации раковых клеток, а также развитию лекарственной устойчивости [6-8].

С другой стороны, активность протеасом может быть подавлена ингибиторами, включая некоторые синтетические соединения, такие как бортезомиб (первый терапевтический ингибитор протеасом, выпущенный в 2003 году) и многие натуральные продукты, такие как растительные полифенолы [8].

Чай является вторым по популярности напитком в мире после воды. Зеленый чай и, в меньшей степени, черный чай богаты полифенолами. Основными катехинами в зеленом чае являются (-)-эпигаллокатехин-3-галлат [(-)-EGCG], (-)-эпигаллокатехин [(-)-EGC], (-)-эпикатехин-3-галлат [(-)-ЭКГ] и (-)-эпикатехин [(-)-ЕС]. Среди них EGCG является наиболее распространенным и активным, и он был тщательно изучен на предмет его биологической активности и клеточных мишеней. Одной потенциально важной клеточной мишенью EGCG является протеасома. Оба встречаются в природе (-)-EGCG и его синтетический энантиомер (+)-EGCG способны мощно, специфически и необратимо ингибировать химотрипсиноподобную активность  $\beta 5$ -субъединицы протеасомы *in vitro* ( $IC_{50} = 86-194$  нМ) и *in vivo* (1-10 мкМ). Следует отметить, что EGCG способен взаимодействовать не только с субъединицей  $\beta 5$  в конститутивной протеасоме, но и с субъединицей  $\beta 5i$  в иммунопротеасоме, индуцируемой интерфероном- $\gamma$  (называемой активностью BrAAP) с еще более высоким сродством [4].

Дубильная кислота (ТА) относится к гидролизуемым дубильным веществам, состоящим либо из галлотаннинов, либо из эллагитаннинов.

Поскольку полифенолы чая, содержащие эфирные связи, являются мощными ингибиторами протеасом, способность ТА ингибировать активность протеасом была протестирована и подтверждена на

очищенной 20S протеасоме и клеточной 26S протеасоме в различных типах клеток, а также на моделях мышей, несущих опухоль. Ингибирование функции протеасомы ТА к нарушению прогрессирования клеточного цикла [4].

Таким образом, эукариотическая 26S протеасома имеет сложную структуру, состоящую из одной 20S-основной протеасомы и двух 19S-регуляторных колпачков. В свою очередь, 20S-ядерная протеасома содержит семь различных  $\alpha$ -субъединицы и семь различных  $\beta$ -субъединиц в его двойном симметричном  $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$  сложенном комплексе. Основными функциями протеасомы являются переваривание и процессинг белков.

#### **Использованные источники:**

1. Gomes A. Genetics of Proteasome Diseases / A. Gomes // Scientifica. – 2013. –P. 1-30.
2. Kisselev A. Why does threonine, and not serine, function as the active site nucleophile in proteasomes? / 3. A. Kisselev, Z. Songyang, A. Goldberg // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – № 275. –P. 14831-14837.
3. Moore B. Advances in and applications of proteasome inhibitors / B. S. Moore,; A. S. Eustaquio, R. P. McGlinchey / Curr Opin Chem Biol. – 2008. –P. 434–440.
4. Shen M. Targeting Tumor Ubiquitin-Proteasome Pathway with Polyphenols for Chemosensitization / M. Shen, C. Hang, Q. Ping Dou // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2012. – № 8. –P. 891–901.
5. Rechsteiner M. Proteasomes, Overview / M. Rechsteiner // Encyclopedia of Biological Chemistry. – 2013. –P. 590–594.
6. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target / J. Adams // Nat. Rev. Cancer. – 2004. –P. 349-360.
7. Jesenberger V. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis / V. Jesenberger, S. Jentsch // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2002. –P. 112-121.

8. Voorhees P. The proteasome and proteasome inhibitors in cancer therapy / P. Voorhees, R. Orłowski // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2006. – № 46. – P. 189-213.