

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ ПРОТЕАСОМ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© 2019 г. Е. Е. Дьяконов¹, *, А. С. Цимоха¹, **

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Россия

*E-mail: e.diakonov@incras.ru

**E-mail: atsimokha@incras.ru

Поступила в редакцию 08.10.2018 г.

После доработки 23.11.2018 г.

Принята к публикации 03.12.2018 г.

Протеасома — большой белковый комплекс эукариотических клеток, осуществляющий деградацию белков и являющийся удобным и важным объектом для изучения его посттрансляционных модификаций. Известно, что посттрансляционные модификации субъединиц протеасомы регулируют протеолитическую активность, субстратную специфичность, клеточную локализацию протеасомы, а также сборку и поддержание стабильности комплекса. Наибольшее количество известных сайтов посттрансляционных модификаций протеасомы приходится на долю фосфорилирования и ацетилирования, тем не менее, для большинства известных сайтов их функциональное значение для протеасомы остается неизученным. Следует отметить, что изучение специфических посттрансляционных модификаций протеасомных субпопуляций, включая иммунопротеасомы и внеклеточные протеасомы, до сих пор проведено не было. В этом обзоре описаны посттрансляционные модификации протеасом, функциональное значение которых известно.

Ключевые слова: протеасома, убиквитин-протеасомная система, посттрансляционные модификации

DOI: 10.1134/S0041377119030039

Протеасома является крупным (2.5 МДа) мульти-субъединичным белковым комплексом, осуществляющим убиквитин-зависимую деградацию белков (Konstantinova et al., 2008). Основой протеасомы является 20S-коровая частица, состоящая из 14 пар субъединиц с массой от 25 до 35 кДа, которые вместе образуют комплекс с массой около 750 кДа (Lowe et al., 1995). 20S-коровая частица представляет собой цилиндрическую структуру длиной 15–17 нм и диаметром 11–12 нм и состоит из 7 дублированных α -субъединиц и 7 β -субъединиц, которые образуют стопку из 4 гетеропентамерных колец (Groll et al., 1997). 2 внешних кольца состоят из 7 гомологичных α -субъединиц, а 2 внутренних — из 7 гомологичных консервативных β -субъединиц. Субстратные пептидные связи гидролизуются N-терминальным остатком треонина, который присутствует в составе β -субъединиц (Seemuller et al., 1995).

Протеасома может существовать в виде 20S-коровой частицы, в этом случае она называется 20S-протеасомой, и осуществляет только убиквитин-независимый протеолиз. Для выполнения своей основной функции в клетке — убиквитин-зависимого протеолиза, в состав протеасомы должна входить 19S-регуляторная частица (PA700), и в таком виде

комплекс называется 26S-протеасомой (рис. 1). 19S-частица состоит, по крайней мере, из 19 различных субъединиц, имеет молекулярную массу около 900 кДа и располагается с одной или обеих сторон 20S-корового комплекса (Glickman et al., 1998). 19S-комплекс распознает и разворачивает полиубиквитинированные субстраты, отщепляет мономеры убиквитина, а также регулирует вхождение субстрата внутрь коровой 20S-частицы (Glickman, Ciechanover, 2002). 19S-частица состоит из двух основных структур: “основания” и “крышки” (Glickman et al., 1998). В “основании” находятся 6 различных гомологичных АТФаз (Rpt1–6), образующих гексамерное кольцо, 2 адаптерные субъединицы (Rpn1, Rpn2) и 2 рецептора убиквитина (Rpn10, Rpn13) (Glickman et al., 1998). В “крышке” находится в том числе субъединица Rpn11, которая обладает каталитической способностью, являясь Zn^{2+} -зависимым деубиквитинирующим ферментом (Verma et al., 2002; Yao, Cohen, 2002). Именно “крышка” способна узнавать полиубиквитиновые цепи, поскольку протеолиз убиквитинированных белков осуществляется протеасомой только в присутствии “крышки” (Glickman et al., 1998).

Расщепляя большую часть синтезируемых клеткой белков, протеасома участвует в регуляции мно-