

ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОГЕННЫХ 20S-ПРОТЕАСОМ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ С МЕЛАНОМОЙ

© 2020 г. Е. Е. Дьяконов¹, С. В. Пономарцев¹, Т. И. Зюбко¹, А. Н. Томилин^{1,2}, А. С. Цимоха¹, *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*E-mail: atsimokha@incras.ru

Поступила в редакцию 18.02.2020 г.

После доработки 02.03.2020 г.

Принята к публикации 03.03.2020 г.

Убиквитин-протеасомная система участвует в регуляции большинства основных внутриклеточных процессов, и нарушения в работе этой системы приводят к различным патологиям. Протеолитическое ядро этой системы, 20S-протеасома, была обнаружена в физиологических жидкостях как здоровых людей, так и пациентов, страдающих от различных воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Замечено, что концентрация внеклеточных протеасом коррелирует с тяжестью заболевания, однако функция протеасом во внеклеточном пространстве до сих пор неизвестна. Для выяснения возможных функций протеасом во внеклеточном пространстве мы оценивали эффект внутриопухолевого введения экзогенного пула очищенных из клеток 20S-протеасом на мышиную модель меланомы. Мы показали, что внутриопухолевое введение 20S-протеасом привело к небольшому (чуть меньше 20%) увеличению длительности жизни экспериментальных животных.

Ключевые слова: ксенографт, меланома, протеасома, протеолиз

DOI: 10.31857/S0041377120060036

Большая часть регулируемого протеолиза в клетках эукариот приходится на убиквитин-протеасомную систему (Konstantinova et al., 2008). Протеолитическим “ядром” этой системы является белковый комплекс 26S-протеасома, состоящий из 20S-протеасомы и одного или двух 19S-регуляторных комплексов (Budenholzer et al., 2017). 20S-протеасома представляет собой полый цилиндр, образованный четырьмя семи-членными кольцами: два внутренних кольца собраны из субъединиц β -типа, два внешних — из субъединиц α -типа (Groll et al., 1997). Три β -субъединицы ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$) ответственны за протеолитическую активность протеасом. 19S-регуляторный комплекс распознает и разворачивает полиубиквитинированные субстраты, отделяя мономеры убиквитина, и обеспечивает поступление субстрата в 20S-протеасому (Glickman, Ciechanover, 2002).

Протеасомы также обнаружены во внеклеточном пространстве: плазме крови, спинномозговой и аль-

веолярной жидкостях (Wada et al., 1993; Sixt et al., 2007; Mueller et al., 2012) и среде, кондиционированной клетками раковых линий человека (Kulichkova et al., 2017; Tsimokha et al., 2017). Согласно данным электронной микроскопии (Zoeger et al., 2006) и масс-спектрометрии (Kulichkova et al., 2017; Tsimokha et al., 2017) внеклеточные протеасомы представлены протеолитически активными 20S-комплексами. Важным моментом в исследовании внеклеточных протеасом является тот факт, что были замечены изменения в количестве протеасом, экспортируемых из клеток крови в плазму крови, например, при опухолевой трансформации (Lavabre-Bertrand et al., 2001; Stoebner et al., 2005; Henry et al., 2009), а также в альвеолярное пространство при дыхательной недостаточности и во время воспалительных процессов в легких (Albright et al., 2009; Sixt et al., 2007, 2009). Количество экспортируемых внеклеточных протеасом изменялось также у пациентов с заболеваниями печени (Wada et al., 1993) и некоторыми аутоиммунными заболеваниями (Egerer et al., 2002). Нужно отметить, что концентрация внеклеточных протеасом может рассматриваться как прогностический параметр при лечении некоторых типов рака (Lavabre-Bertrand et al., 2001; Jakob et al., 2007; Heubner et al., 2011; de Martino et al., 2012).

Принятые сокращения: АМС — 7-амино-4-метилкумарин; БСА — бычий сывороточный альбумин; ПААГ — электрофорез в полиакриламидном геле; His6 — последовательность из шести гистидинов; НТВН — сложный полипептид, состоящий из двух последовательностей из шести гистидинов (Н), специфического сайта расщепления TEV-протеазой (Т) и сигнальной последовательности для биотинилирования *in vivo* (В).