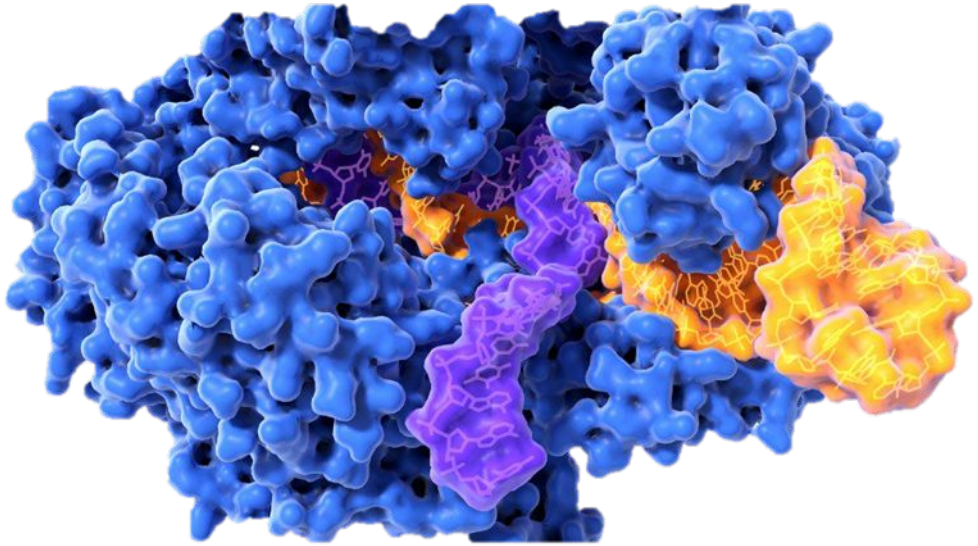
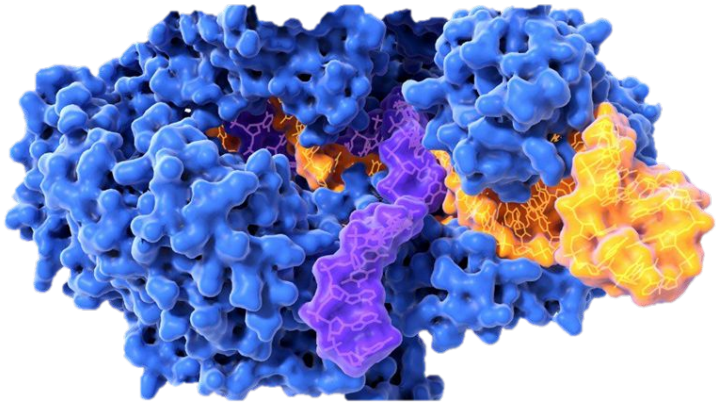


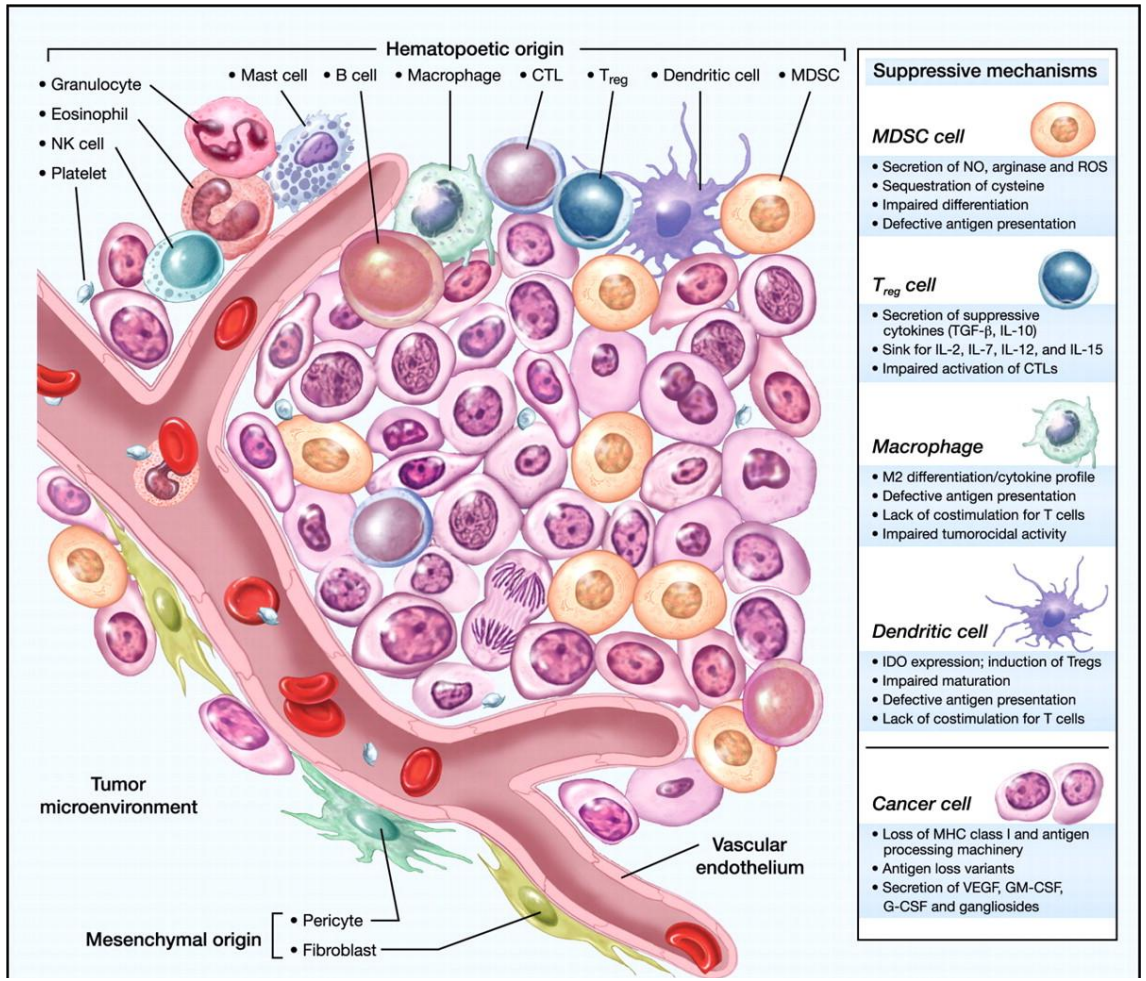
БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

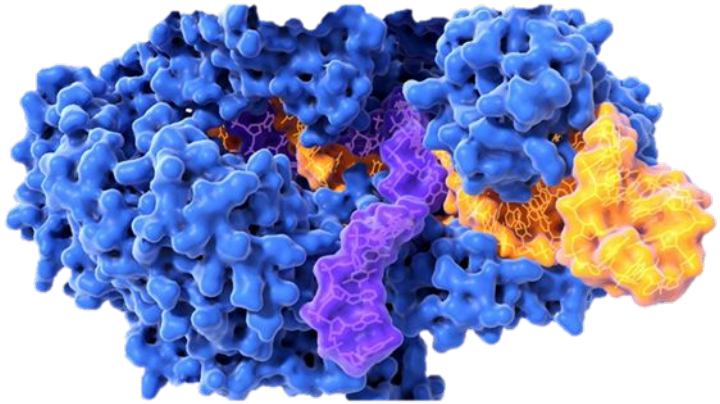
Н.Н. Никогосян, 3 курс, А.Р. Никогосян, 5 курс, И.А. Столяр, 6 курс
Научный руководитель - к.б.н., доц. Е.Н. Лебедева
Кафедра химии



АКТУАЛЬНОСТЬ

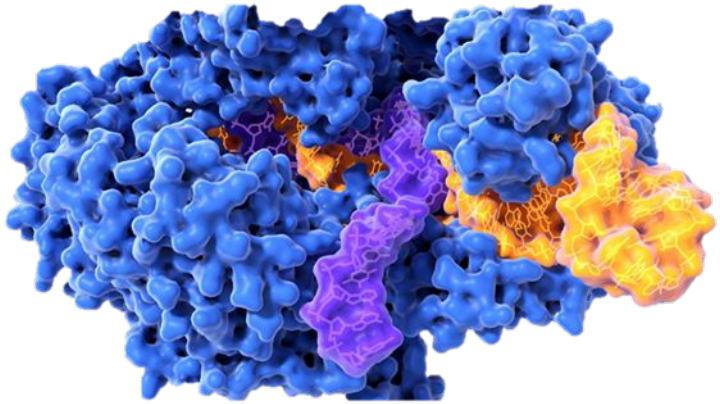
Актуальность возможности использования показателей протеолитических систем для оценки прогноза продиктована доказательством их роли на этапах прогрессии при злокачественных новообразованиях различной локализации. Используемые в настоящее время прогностические и предсказательные критерии далеко не всегда позволяют оценить риск прогрессирования заболевания у больных с высокой степенью надежности и, следовательно, определить индивидуальный план лечения.





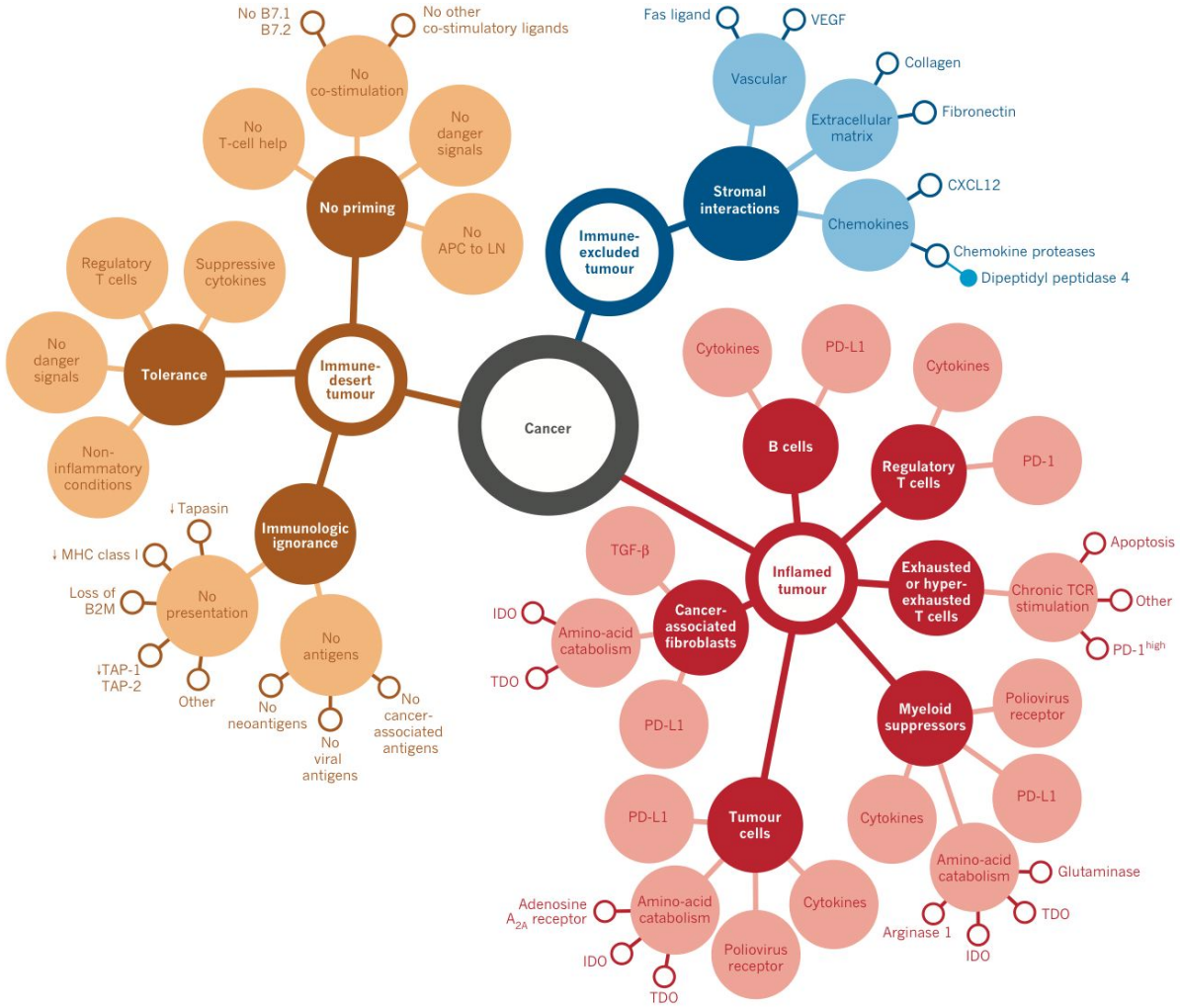
АКТУАЛЬНОСТЬ

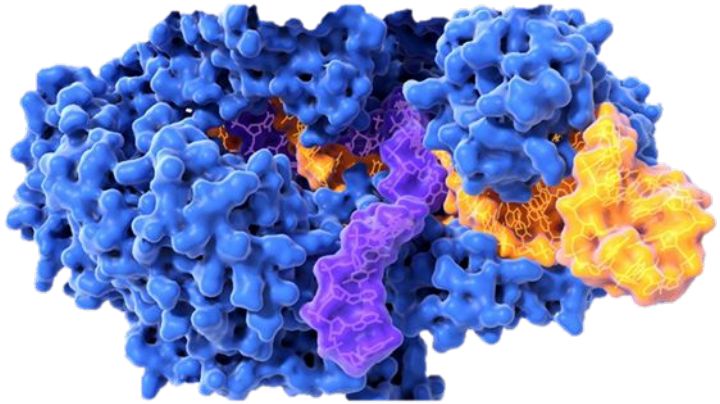
Поэтому проблема персонифицированного подхода к лечению онкологических больных имеет большое научное и практическое значение. Поиск молекулярных маркеров прогноза течения заболевания приобретает большое значение. Кроме того, содержание и активность протеасом в тканях, по-видимому, могут отражать чувствительность опухолей к традиционным цитостатическим и таргетным препаратам.



РЕЗУЛЬТАТЫ

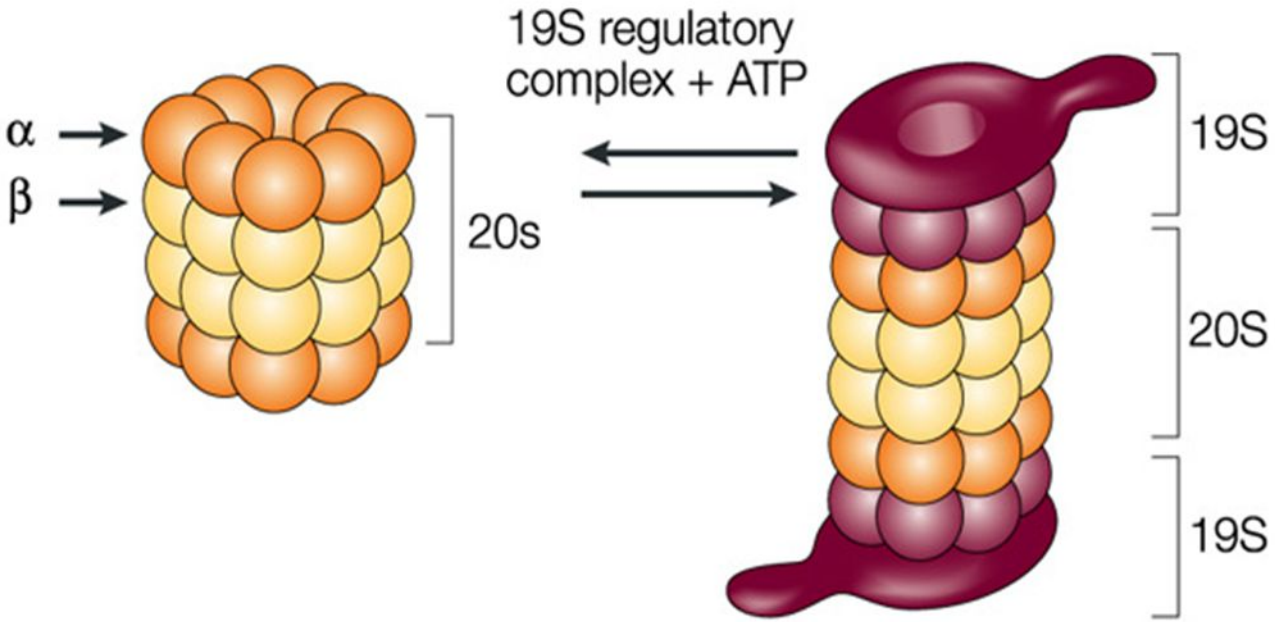
Фенотип злокачественной опухоли формируется в результате изменения содержания патогенетически значимых белков в клетках, на которое оказывают влияние процессы протеиновой деградации. Поэтому изучение протеолиза и выявление компонентов протеолитических систем, ассоциированных с онкологическим процессом, перспективно для поиска маркеров злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии.



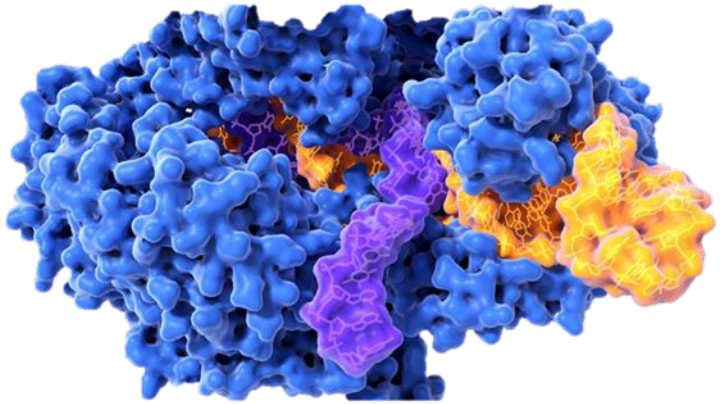


РЕЗУЛЬТАТЫ

На биологические характеристики опухоли может повлиять постоянное изменение протеома, которое происходит под влиянием различных факторов в ходе трансформации нормальных клеток в опухолевые и при распространении онкологического процесса, что отражается в изменении регуляции рецепторов, компонентов сигнальных путей, факторов транскрипции, участвующих в формировании рака.

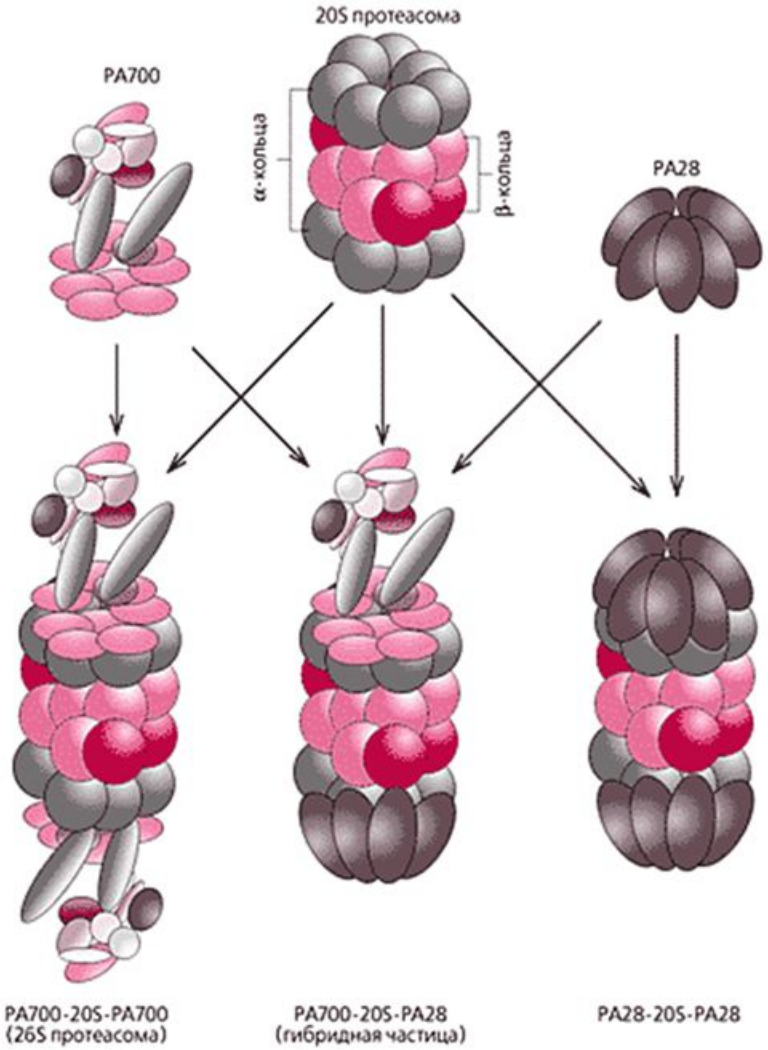


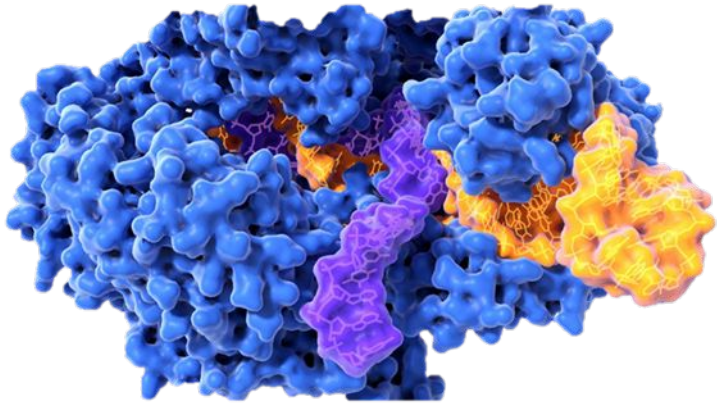
Nature Reviews | Cancer



РЕЗУЛЬТАТЫ

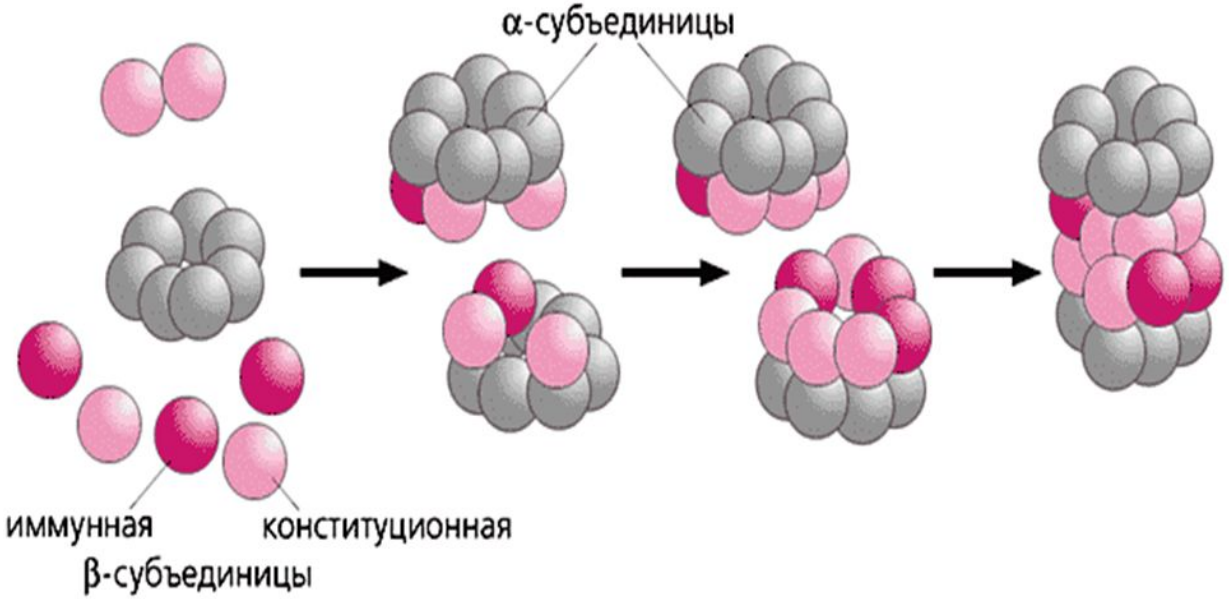
Одним из основных путей регуляции состава и качества протеома является протеолиз, опосредуемый убиквитин-протеасомной системой. Протеасомная система является внутриклеточным мультикаталитическим мультисубъединичным комплексом, обладает тремя основными протеолитическими активностями: химотрипсинподобной (ХПА), трипсинподобной и каспазаподобной (КПА). В клетке они осуществляют протеолиз цитозольных, ядерных белков, превращение неактивных белков-предшественников в активные, участвуют в образовании регуляторных пептидов.

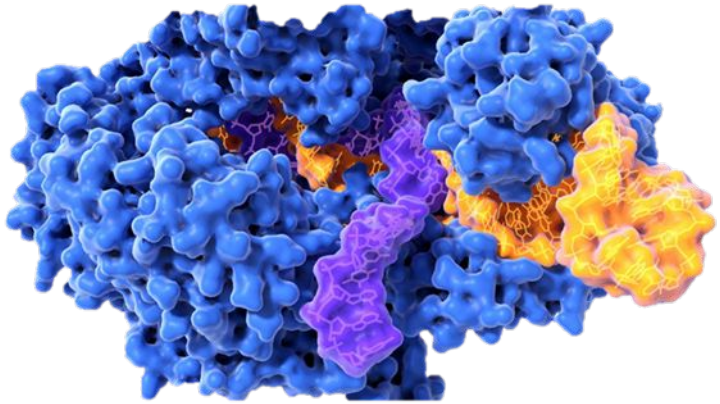




РЕЗУЛЬТАТЫ

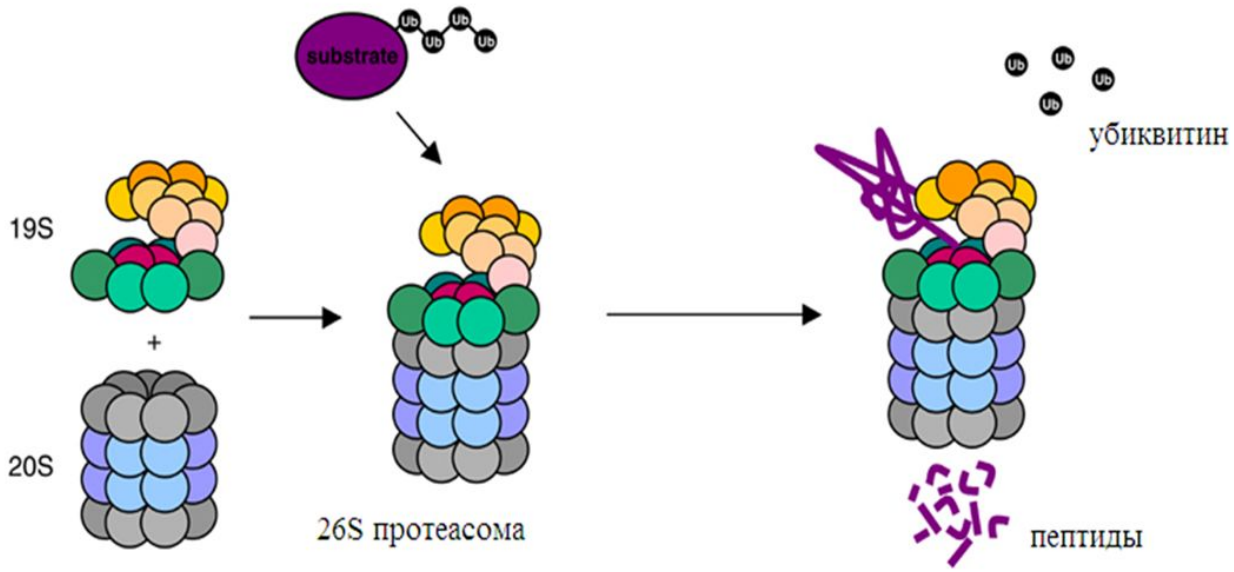
Каталитические комплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Непосредственно протеолиз происходит в каталитическом комплексе, ядре - 20S протеасоме. В отсутствии регуляторной субъединицы при физиологических условиях вход в протеасому закрыт. Связывание регуляторной частицы (11S, 19S, PA200) с α-кольцами контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности.

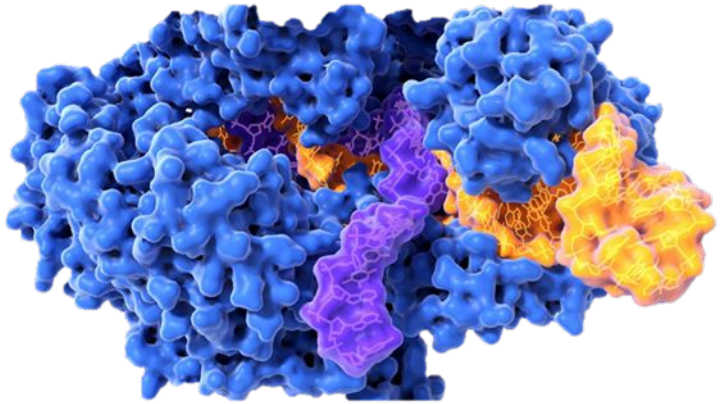




РЕЗУЛЬТАТЫ

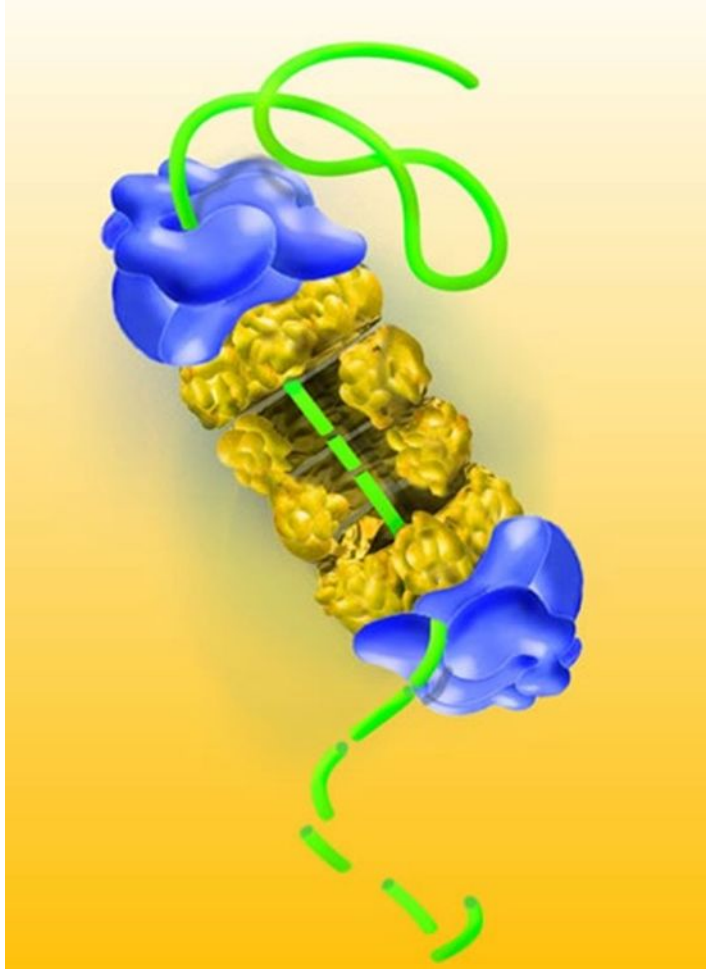
Связывание регуляторной частицы (11S, 19S, PA200) с α-кольцами контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности. Благодаря присоединению альтернативных регуляторов либо замене конститутивных субъединиц на иммунные может произойти формирование модифицированных форм протеасом, и это будет сопровождаться изменением протеасомальной активностикомплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Непосредственно протеолиз происходит в каталитическом комплексе, ядре - 20S протеасоме. В отсутствии регуляторной субъединицы при физиологических условиях вход в протеасому закрыт. Связывание регуляторной частицы (11S, 19S, PA200) с α-кольцами контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности.

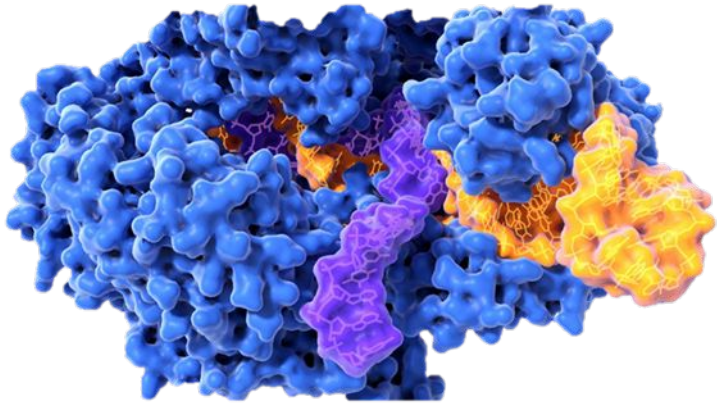




РЕЗУЛЬТАТЫ

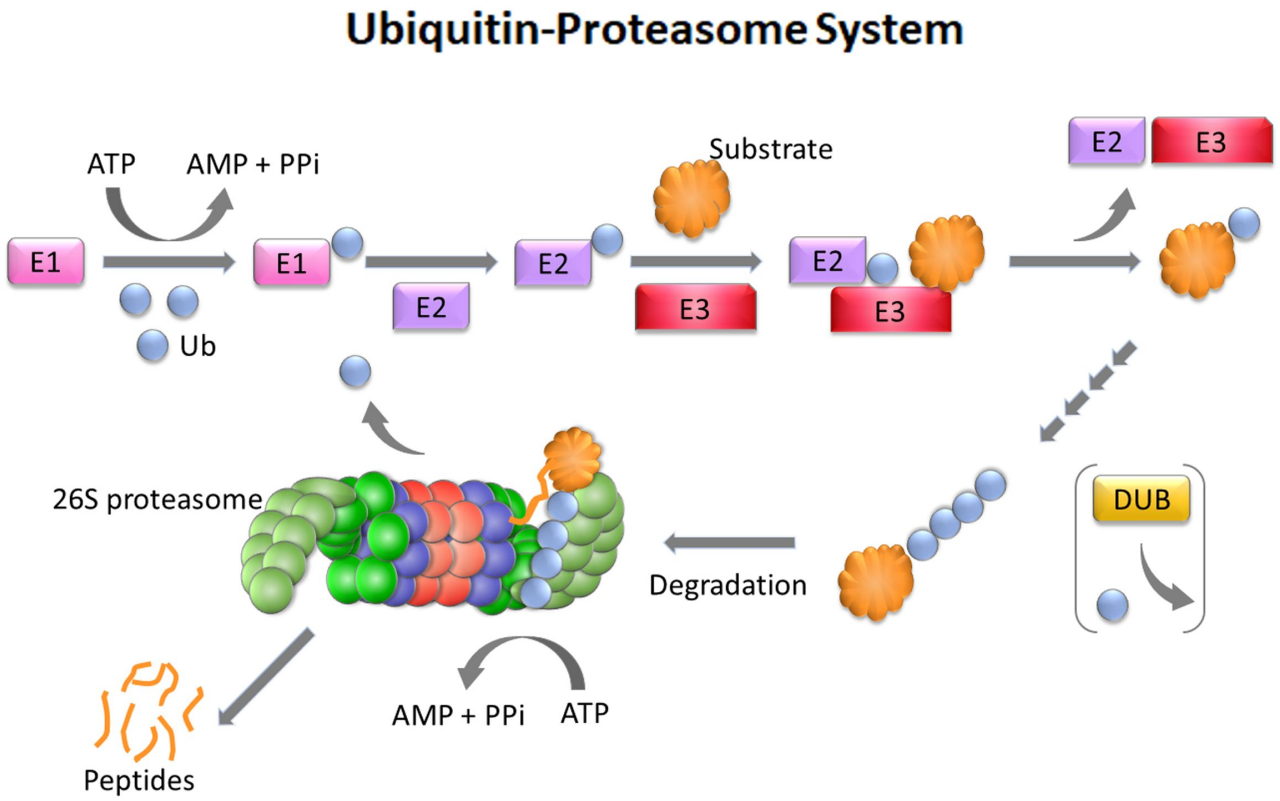
Протеасомы играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей. Продвижение клетки по клеточному циклу регулируется специфическими белками - циклинами путем последовательной активации циклинзависимых киназ (CDK). Циклины являются достаточно нестабильными и существуют в клетке непродолжительное время. Их наличие и количество в клетке контролируется, с одной стороны, факторами транскрипции и, с другой стороны, протеасом-зависимой деградацией.

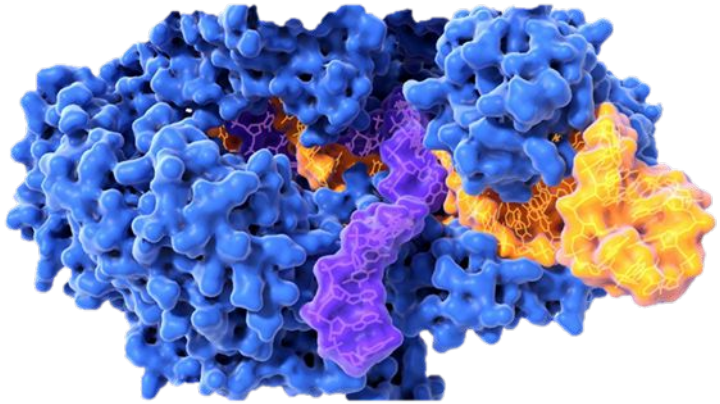




РЕЗУЛЬТАТЫ

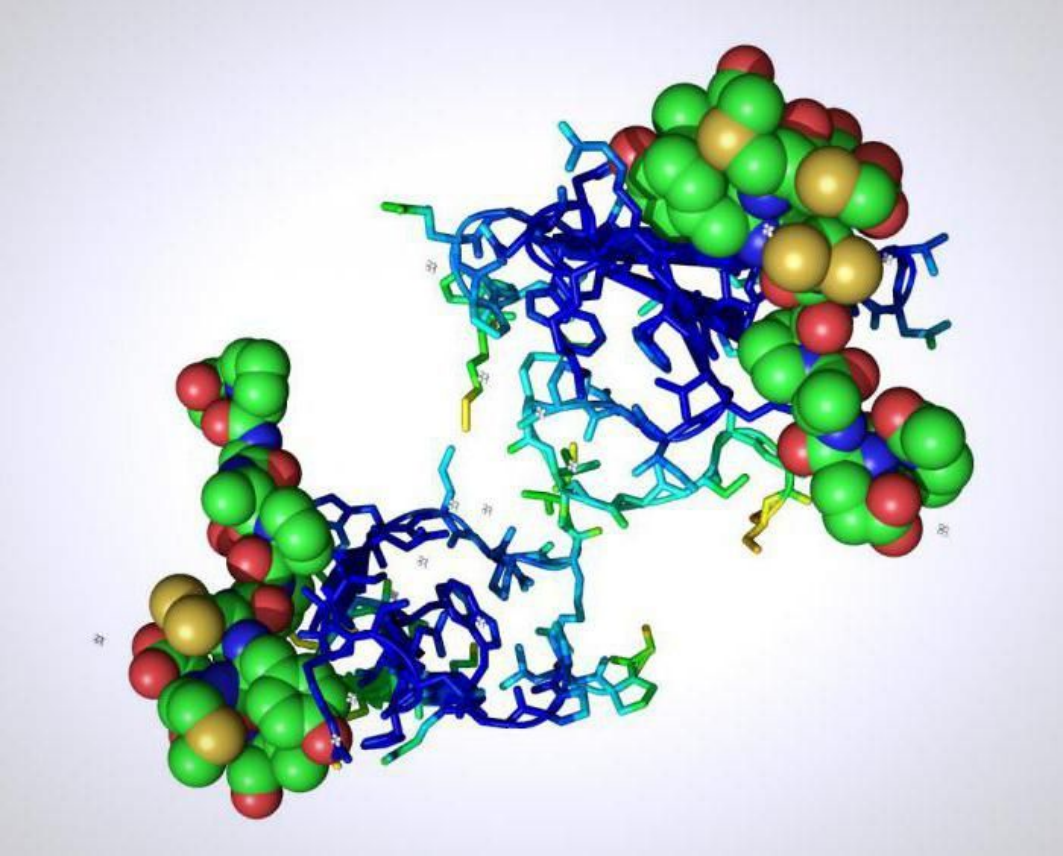
Убиквитин-протеасомная система принимает участие как в разрушении самих циклинов, их комплексов, так и в регуляции стабильности CDK-ингибиторов. Убиквитин-протеасомная система может играть важную роль не только в стимуляции пролиферации, но и в приобретении трансформированными клетками невосприимчивости к антиростовым сигналам, деградируя наравне с каспазами белок гена ретинобластомы pRb при участии убиквитин-лигазы Mdm2 и разрушая многие компоненты сигнального пути, опосредованного TGF-p, важного рост-ингибирующего цитокина. Кроме того, убиквитин-протеасомная система вовлечена в регуляцию апоптоза.

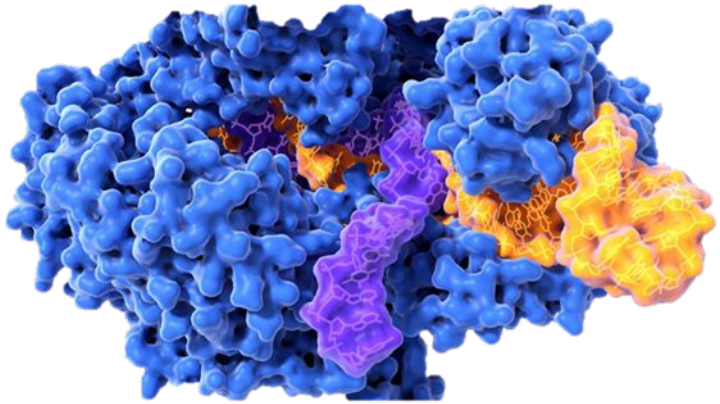




РЕЗУЛЬТАТЫ

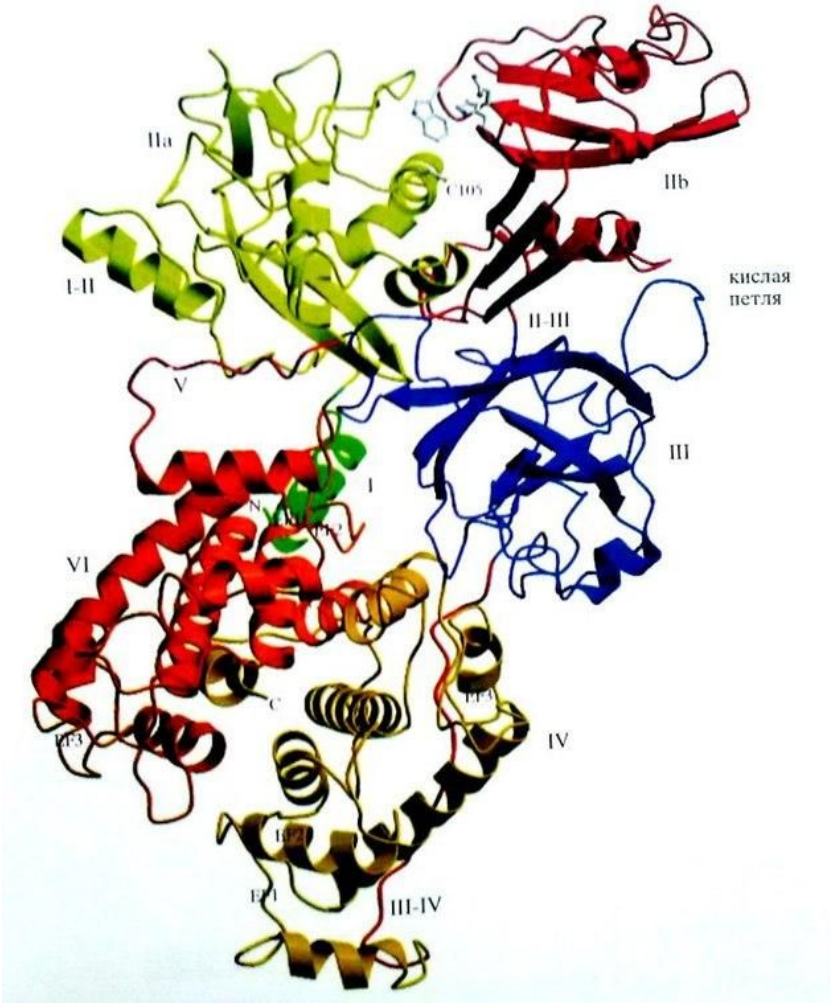
Многие ядерные белки, опосредующие программируемую клеточную гибель, являются субстратами для протеасом: транскрипционные факторы (c-Myc, AP-1), опухолевый супрессор p53, ингибитор NF-κB 1κB, белки, контролирующие клеточный цикл, белки семейства Bc1-2, белки, контролирующие активность каспаз (IAPs) и участвующие в проведении проаптотического сигнала (cFLIP).

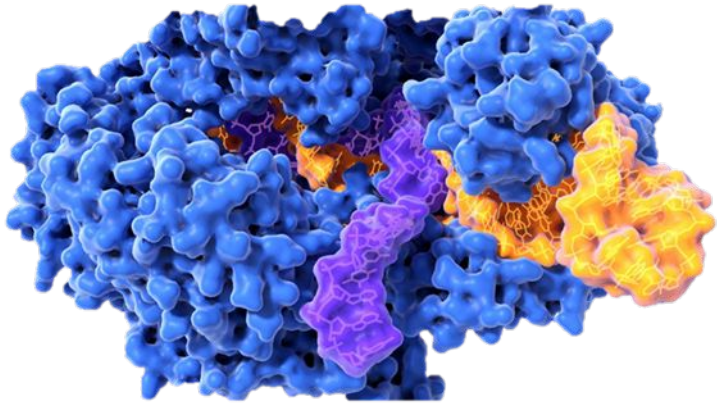




РЕЗУЛЬТАТЫ

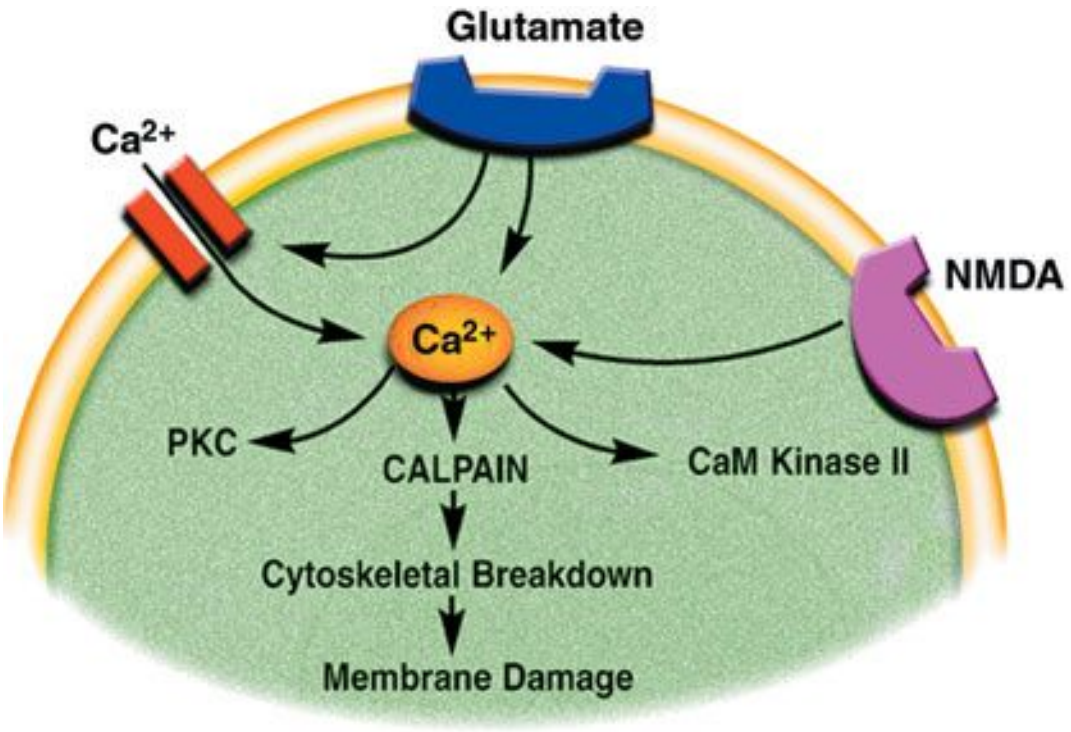
Другим важным молекулярным механизмом развития и прогрессирования рака является внутриклеточный протеолиз, опосредованный кальпаиновой системой. Кальпаины представляют собой кальций-зависимые цитозольные цистеиновые протеиназы; в настоящее время известно, что в состав кальпаиновой системы входят 15 протеаз.

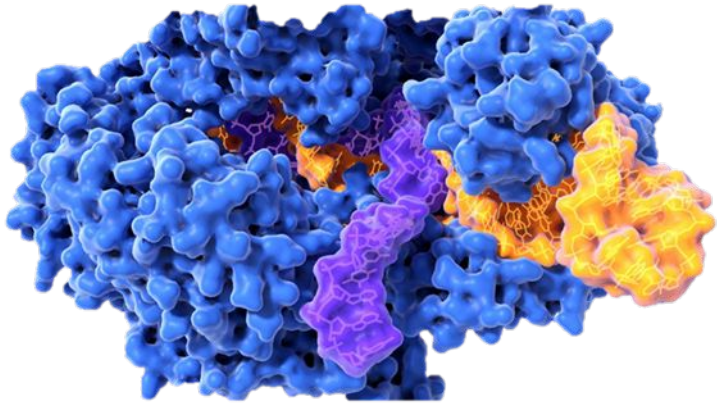


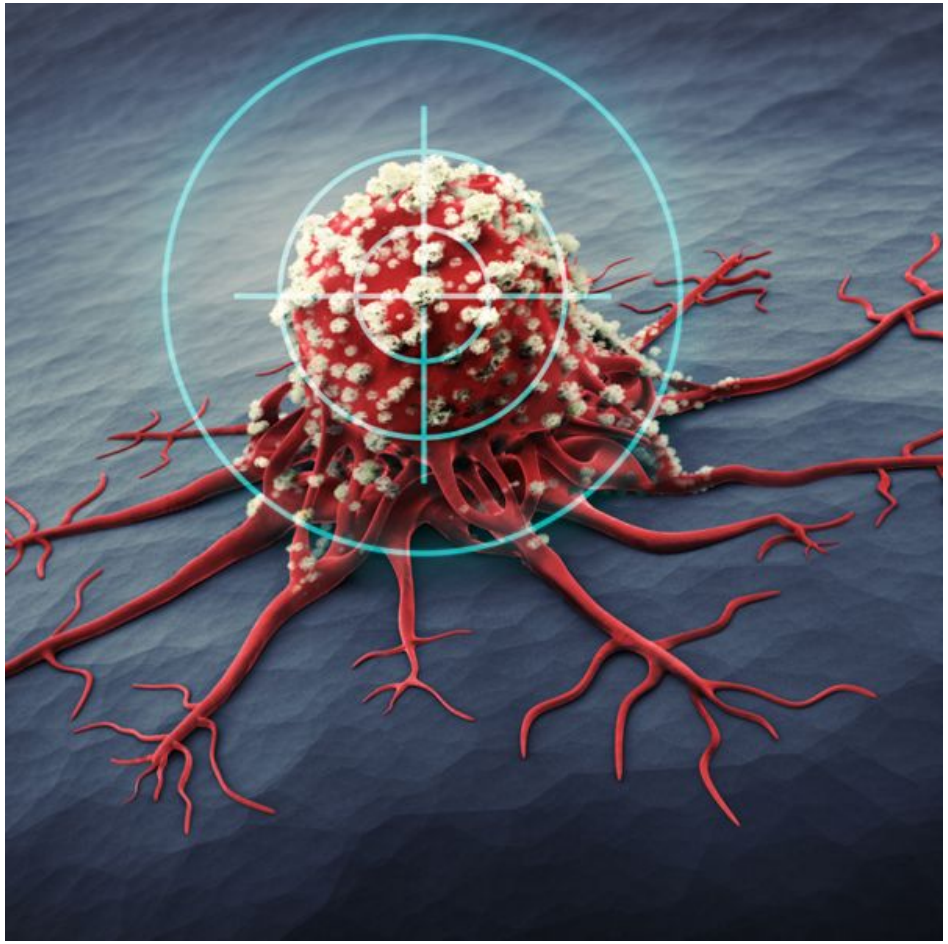


РЕЗУЛЬТАТЫ

Кальпаиновая система деградации белков также осуществляет разрушение большого количества внутриклеточных белков, в том числе различных сигнальных белков, белков-онкогенов и онкосупрессоров. Кальпаины вовлечены в регуляцию апоптоза, пролиферации и подвижности клеток, на которую они влияют путем участия в реорганизации актинового цитоскелета. Существуют данные, показывающие участие кальпаинов в образовании опухолей молочной железы и глиом.





ВЫВОДЫ

Таким образом, значение и биологическая роль протеасом и кальпаинов в развитии злокачественных опухолей важна как на этапах канцерогенеза, так и последующей опухолевой прогрессии. На сегодняшний день результаты о возможности определения протеасом как маркеров прогноза метастазирования и эффективности проводимого лечения представляются весьма перспективными и требуют дальнейшего изучения.