

*Алимова Н.Ш. Исследование влияния протеасомного протеолиза на становление и функционирование иммунной системы // Академия педагогических идей «Новация». – 2018. – №4 (апрель). – АРТ 98-эл. – 0,3 п. л. – URL: <http://akademnova.ru/page/875548>*

**РУБРИКА: МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

**УДК 557.15**

**Алимова Нурия Шерзодовна**

аспирант,

Ташкентская медицинская академия

г. Ташкент, Узбекистан

e-mail: [chief.nauk@yandex.ru](mailto:chief.nauk@yandex.ru)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОТЕАСОМНОГО ПРОТЕОЛИЗА  
НА СТАНОВЛЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ  
СИСТЕМЫ**

*Аннотация:* В данной статье рассмотрена роль протеасомного протеолиза в патогенезе atopических заболеваний, представлены ключевые механизмы и элементы, проведен анализ, сделаны выводы.

*Ключевые слова:* лечение, протеасомный протеолиз, протеасома, протеолиз, бронхиальная астма.

**Alimova Nuria Sherzodovna**

graduate student,

Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

## RESEARCH OF THE INFLUENCE OF PROTEASOME PROTEOLISE ON THE FORMATION AND FUNCTIONING OF THE IMMUNE SYSTEM

*Abstract:* In this article, the role of proteasome proteolysis in the pathogenesis of atopic diseases is examined, key mechanisms and elements are presented, analysis is made, conclusions are drawn.

*Key words:* treatment, proteasome proteolysis, proteasome, proteolysis, bronchial asthma.

Убиквитин-протеасомный путь внутриклеточной деградации белков представляет собой АТФ-зависимый протеолиз поврежденных, отработанных протеинов [29], а также ключевых регуляторных белков [16], контролирующих основные клеточные процессы.

Основным компонентом системы является 26S протеасома [2], состоящая из 20S каталитического ядра и 19S регуляторных комплексов, которые присоединяются с одной или с обеих сторон 20S протеасомы. В состав последней входит 14 субъединиц, пространственная организация которых представляет собой четыре сложенные в стопку гептамерных кольца [19]. Внешние кольца представляют собой 7 гомологичных субъединиц  $\alpha$ -типа, а внутренние - 7 субъединиц  $\beta$ -типа, каждая из которых занимает определенное положение. Три субъединицы  $\beta$ -типа -  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_5$  обеспечивают трипсин-, хемотрипсин- и каспазо-подобную активность протеасомы. Активные центры этих протеинов размещены внутри протеасомы, что защищает цитозольные белки от воздействия протеаз.

Современные исследователи выделяют 5 стадий биогенеза 20S протеасомы: 1) отдельные субъединицы [25]; 2) образование ранних предшественников [17], 3) образование предшественника – полупропротеасомы [7], 4) формирование прехолопротеасомы [14], 5) созревание 20S протеасомы [22]. Объединение субъединиц в 20S ядро является шаперон-опосредованным процессом и является общим для всех типов протеасом. На первом этапе происходит формирование кольца с 7  $\alpha$ -субъединиц с помощью протеасомальных шаперонов - PAC-1 и PAC-2 (proteasome assembling chaperone), что предотвращает преждевременное присоединению других  $\alpha$ -субъединиц. Шапероны PAC-3 и PAC-4 соединяют края субъединиц, формируя гептамерное кольцо, после чего контролируют присоединения первой  $\beta$ -субъединицы - предшественника  $\beta_2$ . Дальнейшее сообщение происходит в следующем порядке -  $\beta_3$ ,  $\beta_4$ , предшественника  $\beta_5$ ,  $\beta_6$ , предшественника  $\beta_1$  и  $\beta_7$ . Таким образом завершается формирование двух полупропротеасом. Предшественники  $\beta$  субъединиц, имеющих каталитическую активность отличаются наличием N-терминальных пропептидов.

Объединение двух полупропротеасом происходит при участии шаперона - протеина созревания протеасомы (proteasome maturation protein POMP) [28]. Исследования показали, что протеин POMP также участвует в присоединении  $\beta$ -субъединиц к  $\alpha$ -кольцу, а именно  $\beta_5$  и  $\beta_5i$  [30]. Таким образом формируется прехолопротеасома и инициируется расщепление N-терминальных пропептидов трех пар каталитических  $\beta$ -субъединиц, при этом происходит активация каталитического треонинового остатка. Расщепление протеина POMP, который оказывается в центре протеолитической камеры и представляет собой первый субстрат

деградации, сигнализирует об успешном завершении синтеза зрелой 20S протеасомы.

Возможности 20S протеасомы ограничены неселективной деградацией протеинов, выборочный протеолиз требует присоединения регуляторных частиц - 19S (РА700), 11S (РА28) или РА200 с формированием 26S протеасомы. Для осуществления выборочного протеолиза регуляторный белок убиквитин ковалентно присоединяется к протеину, подлежащему деградации, после чего происходит его полимеризация с образованием полиубиквитиновых последовательностей с помощью энзимов нескольких типов - E1, E2 и E3.

Регуляторные комплексы содержат рецепторы, которые распознают цепи из 4 или более молекул убиквитина, имеют функцию «развертывания» [21] субстрата и продвижение его в каталитическое ядро 20S с помощью АТФаз. Так, доступ к центральному каталитическому каналу проходит через небольшие поры в двух внешних  $\alpha$ -кольцах, которые в неактивированном состоянии заблокированы  $\text{NH}_2$  терминальными остатками субъединиц, которые переплетаются в виде плотной полипептидной сетки. Присоединение регуляторных комплексов приводит к структурным изменениям внешнего кольца протеасомы, а именно открытие «ворот», что отражает повышение ее активности. Таким образом, регуляторные доли препятствуют бесконтрольному расщеплению белков цитозоля.

При недостатке нутриентов оксидативного стресса происходит расщепление 26S протеасомы на 20S ядро и регуляторные частицы, приводит к резкому снижению протеолиза убиквитинованных протеинов, но при этом обеспечиваются процессы расщепления окисленных протеинов, который имеет проективный эффект.

Существует три типа протеасом: конституционная [4], тимопротеасома [10] и иммунопротеасома [23], структурные различия которых определяют продукцию специфических уникальных протеинов, а, следовательно, отражают соответствующие специфические функции.

Конституционная или стандартная протеасома обеспечивает различные клеточные процессы, такие как регуляция клеточного цикла, поддержка внутриклеточного гомеостаза, ответ на стрессовые раздражители, антиген презентация в главном комплексе гистосовместимости (МНС) I и тому подобное. В каталитическом центре 20S и 26S протеасомы происходит расщепление белковой молекулы на небольшие олигопептиды, что исключает возможность их биологической активности и при этом позволяет включать их в состав аминокислот. Интересно, что размер олигопептидов в центральном канале протеасомы уменьшается до тех пор, пока конечный продукт не достигнет достаточной длины, чтобы покинуть протеасому без дополнительного расщепления [11]. При этом имеет значение начальная молекулярная масса и гидродинамический радиус субстрата.

Следует заметить, что для презентации в МНС I антигены должны отвечать определенным требованиям, а именно иметь определенную длину и основной или гидрофобный остаток на С-конце. Именно продукты протеасомного протеолиза соответствуют этим требованиям - 8-10 аминокислот в длину и соответствующая структура. После завершения протеасомальной обработки, олигопептиды транспортируются к эндоплазматическому ретикулуму с помощью белков ТАР (Transporter associated with antigen processing). Белки шапероны (калнексин, калретикулин, тапасин т.д.) формируют пептид-загружающий комплекс (PLC), что отвечает за загрузку корректного протеина в МНС I. В

дальнейшем стабильный комплекс, включающий пептид,  $\alpha$ -тяжелую цепь и  $\beta 2$ -микроглобулин транспортируется в аппарат Гольджи и после реакции гликолиза в конце презентуется на поверхности клетки.

Известно [9; 15; 26 и др.], что антигенная презентация собственных цитозольных пептидов в МНС и кортикальных тимических эпителиальных клеток является необходимым для положительной селекции Т-лимфоцитов в тимусе. Уникальные протеолитические свойства тимоцитов в определенной степени обеспечиваются экспрессией специфической протеасомной субъединицы  $\beta 5t$ , наличие которой является особенностью структуры тимопротеасомы и вызывает выборочное угнетение химотрипсин-подобной активности. Так, формирование нормальных наивных  $CD8^+$  Т-лимфоцитов возможно лишь при условии обработки протеинов именно тимопротеасомой, что подтверждено в опытах на  $\beta 5t - / -$  животных моделях.

Кортикальные тимоциты с нарушенным функционированием тимопротеасом представляют на своей поверхности измененным МНС I, что приводит к селекции лимфоцитов с низкой экспрессией Т-клеточного рецептора и формированию пониженного противовирусного иммунитета [1]. Данное утверждение было подтверждено неэффективностью Т-клеточной цитотоксической ответа при инфицировании вирусом гриппа мышей с делецией гена  $\beta 5t - / -$ , несмотря на компенсаторное повышение активности других видов протеасом.

В свою очередь, активация  $CD8^+$  Т-лимфоцитов происходит при взаимодействии Т-клеточных рецепторов с МНС I АПК, содержит эндогенные антигены. Особенности спектра и структуры представленных антигенов зависят от каталитической активности иммунопротеасом и обеспечивают Т- $CD8^+$  противовирусный ответ. Иммунопротеасома

формируется путем замещения каталитических  $\beta$ -субъединиц на  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  и  $\beta 5i$  соответственно. Интересно, что субъединицы  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  кодируются генами региона МНС II [6]. Высокая экспрессия имунопротеасом отмечается в клетках органов иммунной системы, при этом в других типах клеток имунопротеасомы могут формироваться под влиянием цитокинов  $\gamma$ -IFN и  $\alpha$ -TNF.

Кроме этого, имунопротеасомы играют роль в пролиферации Т-лимфоцитов [5]. Так, при отсутствии одной из каталитических субъединиц -  $\beta 1i$  или  $\beta 2i$  отмечается снижение экспрессии молекул МНС I, уменьшение количества  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, повышение уровня соотношения  $CD4^+ / CD8^+$  [20]. Т-лимфоцитов, при отсутствии двух субъединиц -  $\beta 2i$  и  $\beta 5i$  наблюдается гиперпролиферация Т-лимфоцитов. Имунопротеасомы, которые экспрессируются в стромальных клетках тимуса (Медуллярные эпителиоциты, дендритные клетки и макрофаги) вероятно принимают участие в процессах негативной селекции Т-лимфоцитов.

Во время стимуляции иммунных клеток  $\gamma$ -IFN отмечается значительное повышение уровня мРНК РОМР. При наличии составляющих имуносубодиниц, под влиянием цитокина происходит значительное ускорение биогенеза протеасомы, что отражается в уменьшении продолжительности времени обнаружения РОМР к его деградации - с 82 минут для стандартной протеасомы до 21 минуты для имунопротеасомы. При этом срок полураспада имунопротеасомы по сравнению с конституционной также значительно короче. Понятно, что именно благодаря высоким темпам образования и деградации, высокой протеолитической активности имунопротеасомы способны обеспечить быструю и эффективную ответ иммунной системы при инфицировании вирусами клетки и их репликации.

Блокировка протеина РОМР приводит к нарушению процессов биогенеза и снижение гидролитических свойств протеасомы, что ведет к накоплению убиквитинированных субстратов в клетке. При дефиците синтеза иммунопротеасом под влиянием  $\gamma$ -IFN уровень экспрессии антигенов в МНС I АПК снижается примерно на 50% в результате нарушения процессов их обработки протеасомы [8]. Кроме того, клетки проявляют склонность к апоптозу, что свидетельствует о роли протеасом в поддержании жизнедеятельности клеток организма [13].

В последнее время большое внимание уделяют смешанным или промежуточным протеасомам, которые содержат как конституционные [27], так и имуносубединицейные [18] и составляют 10-20% от общего количества протеасом в организме. Возможны варианты таких протеасом -  $\beta 1$ - $\beta 5$ и или  $\beta 5$ и, уровни их ферментативной активности представляют средние значения между соответствующими показателями стандартных и иммунопротеасом. Инкорпорация субъединицы  $\beta 2$ и происходит после включения  $\beta 1$ и и  $\beta 5$ и и означает образование иммунопротеасомы, поэтому вариант  $\beta 2$ и не определяется. Интересно, что сочетание промежуточных и иммунопротеасом в дендритных клетках увеличивают спектр антигенов, представляемых в МНС I. В одном из исследований на животных моделях было показано, что смешанные протеасомы при делеции гена  $\beta 1$ и - / - приводили к снижению количества В-лимфоцитов и подавляли способность дендритных клеток продуцировать цитокины.

Протеасомная система принимает непосредственное участие в обеспечении противовирусной защиты, что было продемонстрировано снижением эффективности Т-клеточного цитотоксического ответа при цитомегаловирусной инфекции и инфекции вирусом гриппа.

Как свидетельствуют результаты исследований [3; 12; 24 и др.] протеасомный протеолиз участвует в элиминации внутриклеточных возбудителей. Так, на примере *Chlamydia-psittaci* было показано, что после захвата и предварительной обработки аутофагично-лизосомной системой, хламидийные антигены попадают в цитозоль для дальнейшего протеолиза протеасомы и презентации в МЧС I. Таким образом, обеспечивается CD8<sup>+</sup> Т-клеточный ответ организма.

Таким образом, протеасомный протеолиз имеет важное значение в становлении и функционировании иммунной системы. Кроме выполняемых специфических функций иммуно и тимопротеасом, следует отметить участие протеасом в регуляции клеточного цикла, пролиферации клеток, апоптоза и репарации ДНК, в том числе в клетках иммунной системы.

Подводя итоги, роль убиквитин-протеасомной системы в этиологии и патогенезе АС представлена в литературе главным образом как фактор регуляции транскрипции медиаторов аллергического воспаления. При этом не исключается роль протеасом в пострансляционной модификации структурных белков кожи. Не до конца изученным остается влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена РОМР на развитие АЗ у детей, особенности их клинического течения, эффективность стандартной терапии.

#### **Список использованной литературы:**

1. Абдрасулов К.Д., Углева Т.Н. Физиологические и морфологические особенности сердечно-сосудистой системы у детей пубертатного периода в условиях севера // Научный медицинский вестник Югры. 2014. № 1-2 (5-6). С. 10-14.
2. Богачева Н.В., Дармов И.В., Борисевич И.В., Крючков А.В., Печенкин Д.В. Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне введения чумной живой сухой вакцины // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 8. С. 24-26.
3. Бородина Г.Н., Высоцкий Ю.А., Лебединский В. Ушки сердца. Строение и функции. - Saarbrucken, 2012.

**Всероссийское СМИ**

**«Академия педагогических идей «НОВАЦИЯ»**

Свидетельство о регистрации ЭЛ №ФС 77-62011 от 05.06.2015 г.

(выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

Сайт: [akademnova.ru](http://akademnova.ru)

e-mail: [akademnova@mail.ru](mailto:akademnova@mail.ru)

4. Брусенцова А.Е., Перетягина И.Н., Тишков Д.С. Изучение иммунологии пульпы зуба в эксперименте на животных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 12. С. 292.
5. Веснин С.Г., Седанкин М.К. Математическое моделирование собственного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне // Биомедицинская радиоэлектроника. 2010. № 9. С. 33-44.
6. Вильсон С., Тищенко А.Л., Горский В.С. Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов с акне // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16. № 2. С. 213-215.
7. Галлямова Ю.А., Урпин М.В. Клинический случай спид-ассоциированной саркомы капюши // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 12-15.
8. Гольдштейн Е.В., Козицына С.И., Грицай И.Г. Осложнения операции имплантации и их профилактика // Институт стоматологии. 2015. № 4 (69). С. 105-107.
9. Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т. Структура лимфоидных органов при воздействии гидрологических факторов // Морфология. 2006. Т. 129. № 4. С. 43.
10. Дутова Т.И., Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н. Особенности генетического полиморфизма мутаций, ассоциированных с ишемическим инсультом в молодом возрасте // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 65. С. 131-141.
11. Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Гончар Н.В. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7. № 3. С. 22-32.
12. Корнилов Н.В., Глибин В.Н., Беленький И.Г., Вольский А.С. Способ лечения обширных скальпированных ран // Патент на изобретение RUS 2015686
13. Кочурова Е.В. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Москва, 2015
14. Куракин Э.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика госпитальных шигеллезов и сальмонеллезов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. С. 24.
15. Кхир-Бек М., Гончаров Н.Г., Голубев В.Г., Юлов В.В., Секирин А.Б. Электронейромиография в диагностике повреждений лучевого нерва // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 10. С. 66-73.
16. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М., Лубенников В.А., Гервальд В.Я. Тучные клетки и опухолевый рост // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4. С. 59-63.
17. Лисицкий Д.С., Войцехович К.О., Мелехова А.С. Основные методы оценки нейротоксических последствий тяжелой формы острого отравления этанолом // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2015. Т. 16. № 1. С. 138-149.
18. Люцко В.В., Иванова М.А., Кабанова М.А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой кожи в российской федерации в 2002-2011 гг // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 11. № 6. С. 18-22.
19. Николенко А.В., Касатов А.В. Коррекция нутритивного статуса у больных после больших резекций грудной стенки с оментопластикой // Пермский медицинский журнал. 2007. Т. 24. № 1-2. С. 35-39.

**Всероссийское СМИ**

**«Академия педагогических идей «НОВАЦИЯ»**

Свидетельство о регистрации ЭЛ №ФС 77-62011 от 05.06.2015 г.

(выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

Сайт: [akademnova.ru](http://akademnova.ru)

e-mail: [akademnova@mail.ru](mailto:akademnova@mail.ru)

20. Оготовева С.Н., Барашкова Н.Н., Борисова Н.В. Влияние «умеренного» употребления алкоголя во время беременности на микроэлементный состав крови женщин и состояние здоровья новорожденных детей // Якутский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 68-70.

21. Омарова С.М. Разработка питательных сред и микротест-системы для накопления, выделения и идентификации листерий: автореф. дисс. ... докт. биол. наук. - Махачкала, 2007

22. Простакишина Ю.М., Костин В.И., Шангина О.А., Солодилова Т.П. Влияние степени тяжести хронической обструктивной болезни легких и уровня депрессии на качество жизни пожилых пациентов // Медицина в Кузбассе. 2012. № 2. С. 34-37.

23. Пятакова Г.В., Виссарионов С.В. Исследование качества жизни подростков с тяжелыми деформациями позвоночника // Хирургия позвоночника. 2009. № 4. С. 38-43.

24. Сальникова С.Н., Коннов В.В., Сальников В.Н., Дмитриева Н.В. Профилактика повышенного рвотного рефлекса на ортопедическом приеме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 1. С. 327 – 329.

25. Санников А.Г., Ястремский А.П., Извин А.И., Соколовский Н.С. Экспертная система для дифференциальной диагностики острых заболеваний глотки «лор-нейро» // Уральский медицинский журнал. 2015. № 5 (128). С. 68-73.

26. Свешников Д.С., Смирнов В.М., Берсенева Е.А. Возможная роль серотонинреактивных структур в усилении двигательной активности двенадцатиперстной кишки, вызванной раздражением симпатического ствола // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. Т. 33. № 5. С. 40-45.

27. Сичинава И.В., Горелов А.В. Аллергический фактор в генезе хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Доктор.Ру. 2011. № 5 (64). С. 52-56.

28. Танашян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции // Клиническая неврология. 2013. № 3. С. 16-24.

29. Хамаганова И.В., Дворников А.С. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 10. С. 39-44.

30. Хлусов И.А., Наумов С.А., Вовк С.М., Корнетов Н.А., Шписман М.Н., Лукинов А.В., Наумов А.В. Влияние ксенона на клетки и рецепторы // Вестник Российской академии медицинских наук. 2003. № 9. С. 32-37.

**Дата поступления в редакцию: 22.04.2018 г.**

**Опубликовано: 26.04.2018 г.**

**© Академия педагогических идей «Новация», электронный журнал, 2018**

**© Алимова Н.Ш., 2018**