

Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза

III. Физиологическая роль и биохимические механизмы протеолитической деградации белков

Г.А. Яровая

*Зав. каф. биохимии Российской медицинской академии
последипломного образования, Москва*

Протеолиз в последние годы является предметом особого внимания в связи с развитием протеомики — одного из важнейших направлений биохимии «постгеномной эры», предусматривающей осуществить инвентаризацию всех белков организма человека в норме и при патологии, поэтому знание процессов, определяющих судьбу белка, необходимо для современного специалиста в области медицинской биохимии. Данная публикация является третьей из задуманной серии обзоров, посвященных различным аспектам протеолиза, две предыдущие касались общей характеристики протеолиза, а также классификации и механизмов действия протеиназы.

Деградация белков является однонаправленным процессом, поставляющим аминокислоты для синтеза белка, а также главным посттрансляционным механизмом контроля концентраций множества специфических регуляторных белков. Тем самым протеолиз вовлекается в различные процессы, такие как митотический клеточный цикл, необходимое переключение путей обмена веществ, ответ на повреждение ДНК, снабжение питательными веществами и адаптация к изменяющимся условиям, в том числе к изменениям в питании, ремоделирование тканей, развитие защитных реакций, среди которых свертывание крови, фибринолиз и многие другие. Кроме того, деградация белков служит удалению поврежденных или денатурированных, а также чужеродных белков из клетки.

Несмотря на однотипность и кажущуюся простоту реакций, протеолиз — гидролитическое расщепление пептидных связей в белках и пептидах — представляет собой одну из самых сложных систем организма, включающую большое число разнообразных протеолитических ферментов и множество факторов, регулирующих их активность. К особен-

ностям, затрудняющим понимание роли протеолитической деградации белков, следует отнести не только огромное количество различных белков и пептидов (в клетке их насчитывается десятки тысяч), подвергающихся протеолизу, но и разную степень деградации их молекул. В результате посттрансляционного протеолиза молекул белков, из них могут генерироваться фрагменты различной величины и обладающие различными биологическими свойствами. В этой связи важно подчеркнуть, что протеиназы функционируют как для создания биологически активных молекул белков и пептидов, так и для их разрушения. Вместе с синтезом белка процесс его деградации является необходимым для адаптации клеток к внутриклеточным программам и сигналам, а также к постоянно изменяющимся условиям. На основе известных функций протеолиз может быть разделен на две категории:

1) ограниченный протеолиз, при котором протеиназы расщепляют только одну или ограниченное число пептидных связей в белках-мишенях, благодаря которому в основном осуществляется их созревание и активирование из неактивных предшественников;

2) полный или неограниченный протеолиз, при котором протеиназы полностью деградируют белки и этим регулируют концентрацию их активных молекул.

Данный обзор рассматривает ряд проблем полного протеолиза.

Молекулярные механизмы контроля и функции полного протеолиза белков и пептидов

Полный протеолиз полипептидной молекулы возможен лишь с участием множества протеолитиче-

ских ферментов с различной специфичностью по отношению к определенным пептидным связям и требует наличия достаточно тонких и надежных механизмов контроля, определяющих скорость гидролитического расщепления. Все это обеспечивает максимальную эффективность и в тоже время высокую избирательность протеолиза.

Полный протеолиз разнообразных белков и пептидов может осуществляться как внутри клеток, так и внеклеточно. Однако все протеиназы на определенных стадиях их существования являются внутриклеточными. Так,

- некоторые из них синтезируются для экспортирования во внеклеточные пространства (секреторные протеиназы) и там проявляют биологическую активность как дискретные формы (такими внеклеточными ферментами являются хорошо известные протеиназы панкреатической железы и протеиназы плазмы крови);

- другие, тоже секреторные протеиназы, остаются длительное время в клетках после синтеза, они обычно хранятся в гранулах до их секретирования в экстраклеточное пространство (например, протеиназы тучных клеток — химазы и триптазы);

- кроме того, есть клеточные протеиназы, которые проявляют свое действие как интегральные компоненты клетки, эти протеиназы могут действовать на клеточные и внеклеточные белки (например, белки, попадающие в клетку путем эндоцитоза), но осуществляют протеолиз только в связанной с клеточными структурами или их компонентами форме;

- ряд клеточных протеиназ (как например, цитозольные и митохондриальные протеиназы) гидролизует исключительно клеточные белки;

- также имеются протеиназы, которые могут участвовать в деградации как клеточных так и внеклеточных белков (например, лизосомные протеиназы или протеиназы плазматических мембран);

- и, наконец, клетки содержат протеиназы, гидролизующие белки, секретируемые клетками.

Следует обратить особое внимание на то, что многие сериновые и цистеиновые истинно внутриклеточные протеиназы, которые обычно находятся в цитозоле или в лизосомах и функционируют внутри клетки, могут появляться во внеклеточном пространстве. Это происходит обычно при патологических ситуациях и сопровождается деструкцией экстраклеточного матрикса, многих белков плазмы крови, соединительной ткани и других биологически важных структур. Об этой проблеме подробно пойдет речь в нескольких последующих публикациях.

Регуляция активности протеиназ осуществляется многими путями. К наиболее известным механизмам контроля активности этих ферментов относятся следующие.

- Компарментализация. Действие протеиназ может быть лимитировано их субклеточной локализацией, обеспечивающей пространственные разграничения субстратов с ферментами, а также специфические условия в том или ином компартменте.

- Синтез и деградация протеиназ. Скорость этих процессов может изменяться в различных метаболических условиях. Известны наследственные и приобретенные дефициты синтеза протеиназ или их полиморфных форм.

- Ингибиторы и активаторы протеиназ. Эндogenous ингибиторы являются одним из важнейших механизмов, блокирующих действие протеиназ.

- Метаболиты. Среди них наиболее эффективны ионы кальция, жирные кислоты, нуклеотиды, и, особенно, АТФ.

- Чувствительность субстрата к протеолизу. Деградация внутриклеточных белков до аминокислот и/или малых пептидов в значительной мере определяется структурными характеристиками молекул белка-субстрата, которые могут изменяться под действием эндогенных и экзогенных факторов. Продолжительность полужизни различных белков варьирует в широких пределах. Недавние исследования показывают, что N-концевые остатки аминокислот полипептидных цепей и специфическая последовательность аминокислот в белке играют существенную роль в стабильности белков *in vivo*.

- «Аномально» структурированные белки протеолизуются с большей скоростью, чем «нормальные». С высокой скоростью деградируют также модифицированные (окисленные или избыточно гликозилированные) белки.

- Субстраты и аллостерические активаторы могут «защищать» белки от протеолиза, в то время как ингибиторы и аллостерические инактиваторы делают белки более чувствительными к протеолизу.

- Удаление ионов кальция из белков, содержащих его, делает их структуру более развернутой, снижая тем самым стабильность по отношению к различным денатурирующим агентам. Примером такого белка может явиться трипсин, одна молекула которого связывает один ион кальция; сам кальций в трипсиновом катализе участия не принимает, однако препятствует автолизу трипсина. Показано также, что энтеропептидаза лишается ее уникальной специфичности вследствие автолиза, вызванного потерей ферментом ионов кальция.

Все типы протеиназ (сериновые, тиоловые, аспартатные и металлопротеиназы) участвуют как в процессинге биологически активных белков (ограниченный протеолиз), так и в глубокой или полной деградации молекул белков и пептидов.

Расщепление пептидной связи является термодинамически выгодным процессом, и деградация

белков, катализируемая множеством различных протеиназ, является неотъемлемым и необратимым процессом в физиологических условиях организма. Тем не менее имеется ряд протеолитических ферментов, активность которых требует энергетических затрат и проявляется только в присутствии АТФ.

Анализ обширного материала, посвященного полному протеолизу, позволяет заключить, что этот тип деградации белков и пептидов вовлечен в следующие процессы:

- переваривание белков в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- деградация «отработанных» коротко- и долгоживущих белков и пептидов;
- протеолиз «аномальных», модифицированных и чужеродных белков и пептидов.

Протеолитическая деградация белков в ЖКТ

Наиболее изученной и очевидной функцией «внеклеточных» протеиназ является гидролиз белковых компонентов питательной среды.

Синтез пищеварительных протеиназ происходит в поджелудочной железе и слизистой оболочке желудка и кишечника, как правило, в виде неактивных форм — проферментов (зимогенов). Активность этих ферментов зависит от скорости синтеза и интенсивности активации их предшественников и уровня ингибиторов протеиназ. Субстратная специфичность наиболее известных протеаз ЖКТ показана на *рис. 1*.

Вопрос о детерминантах специфичности сериновых протеиназ, в частности трипсина, химотрипсина и эластазы, гидролизующих множество разнообразных белков, дискутируется с момента установления структуры этих ферментов. Обладая сходной трехмерной структурой и одинаковым каталитическим механизмом действия (см. обзор 2), эти ферменты различаются в своих субстратных предпочтениях. Трипсин эффективно гидролизует пептидные субстраты, содержащие со стороны карбоксильной группы Arg или Lys, тогда как химотрипсин характеризуется свойством гидролизовать пептидные связи остатков аминокислот, содержащих ароматические группы — Trp, Tyr, Phe, а эластаза — остатков аминокислот, имеющих гидрофобные боковые цепи — Val, Ala, Leu, Gly.

Основными экзопептидазами поджелудочной железы являются цинксодержащие металлопротеиназы — карбоксипептидазы А и В, отщепляющие с карбоксильного конца полипептидной цепи по одной аминокислоте, при этом карбоксипептидаза В отщепляет Arg и Lys, а карбоксипептидаза А — практически все аминокислоты.

Пренебрегая незначительным количеством протеиназ в слюне, можно считать, что деградация и протеолиз белков начинается в желудке под действием пепсина. Пепсин образуется из профермента — пепсиногена, при этом удаляется 44 аминокислоты с N — конца молекулы. Расщепление пептидной связи между 44 и 45 остатками аминокислот пепсиногена происходит, по-видимому, в результате вну-

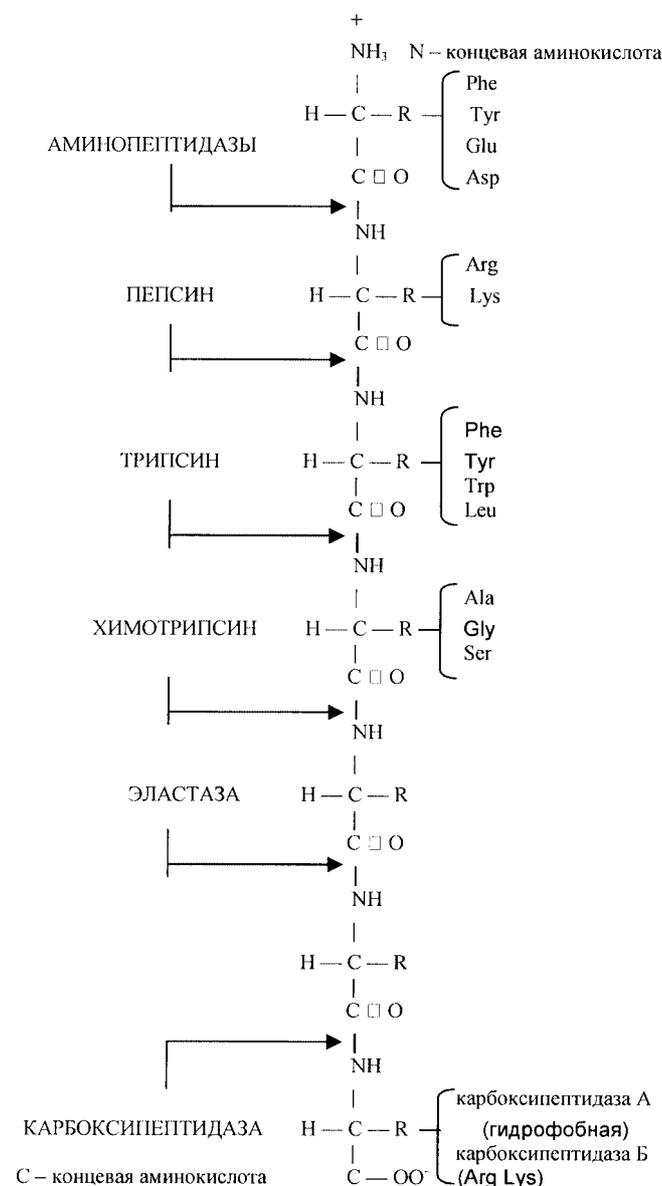


Рис. 1. Действие протеиназ ЖКТ. Стрелки направлены на гидролизуемые этими ферментами пептидные связи. Пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза являются эндопептидазами, гидролизующими пептидные связи внутри полипептидной цепи. Экзопептидазы-аминопептидазы (удаляют N-концевые аминокислоты) и карбоксипептидазы (удаляют C-концевые аминокислоты). Остатки аминокислот, карбоксильные группы которых образуют пептидные связи расщепляемые соответствующими протеиназами, перечислены справа.

тримолекулярной реакции автоактивации зимогена при рН ниже 5,0, а затем под действием образовавшегося пепсина (автокаталитически). Пептид, который отщепляется при активации пепсиногена, может связываться с пепсином и подавлять его активность при рН выше 2,0. Ингибиторные свойства пептида теряются при рН ниже 2,0 и при его дегградации под действием пепсина.

Главными продуктами действия пепсина являются крупные пептидные фрагменты и некоторые свободные аминокислоты. Значение переваривания белков в желудке заключается не столько в расщеплении макромолекул, сколько в генерировании пептидов и аминокислот, которые действуют как активаторы освобождения холецистокинина, одного из наиболее эффективных стимуляторов секреции ферментов поджелудочной железы. Поэтому «желудочные» пептиды являются важным инструментом в инициации панкреатической фазы переваривания белков.

Денатурация белков в желудке при низких значениях рН, меньше 2,0, делает их более чувствительными к гидролизу протеиназами. Пепсин — уникальный фермент, поскольку он стабилен и активен только в кислой среде и не проявляет активности в нейтральной. Каталитический механизм, эффективный для гидролиза пептидов в кислой среде, зависит от двух карбоксильных групп в активном центре фермента. Пепсин предпочтительно гидролизует пептидные связи образованные аминокислотными группами ароматических кислот (Phe, Tyr).

Как уже было указано, ферменты поджелудочной железы синтезируются как неактивные предшественники, активация которых осуществляется только в двенадцатиперстной кишке. Ключевым ферментом, находящимся на вершине активационного каскада, является энтеропептидаза (энтерокиназа). Это протеиназа, секретируемая ворсинчатыми клетками тонкого кишечника, осуществляет активацию трипсиногена. Трипсин играет центральную роль в переваривании белков, поскольку он активирует предшественники всех протеиназ, генерируемых поджелудочной железой, в частности химотрипсиноген, проэластазу, прокарибоксипептидазы и обладает аутокаталитическим действием.

Предотвращение самопереваривания поджелудочной железы осуществляется благодаря тому, что большинство протеиназ синтезируется в виде зимогенов, которые только в кишечнике под действием трипсина превращаются в активные формы, а преждевременная активация этих зимогенов трипсином контролируется его ингибитором, образующим с ферментом очень прочный комплекс.

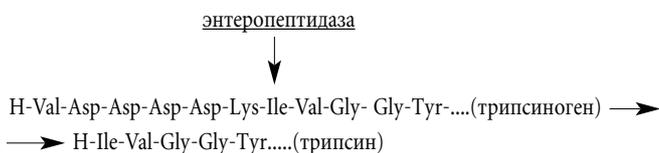
Все протеиназы поджелудочной железы продолжают переваривание белков пищи, начатое пеп-

сином в желудке, при этом они гидролизуют полипептиды в нейтральной или слабощелочной области рН, создаваемой ионами HCO_3^- , необходимыми для нейтрализации соляной кислоты желудка. Комбинированное действие панкреатических эндо- и экзопептидаз, приводит в результате к образованию свободных аминокислот и пептидов, содержащих от 2 до 8 остатков аминокислот.

Финальное переваривание ди- и олигопептидов осуществляется ферментами тонкого кишечника. Эпителиальные клетки, кроме энтеропептидазы, секретируют в основном эндопептидазы и аминопептидазы, которые атакуют короткие пептиды. Конечными продуктами переваривания белков на поверхности эпителиальных клеток являются свободные аминокислоты, ди- и трипептиды, которые транспортируются в клетки кишечника и там в цитоплазме гидролизуются внутриклеточными ферментами (ди- и трипептидазами).

В протеолитическом каскаде ЖКТ менее изученными являются триггерный начальный и терминальный механизмы регуляции. Однако благодаря исследованиям, выполненным в последнее десятилетие в лаборатории химии протеолитических ферментов Института биоорганической химии РАН, в значительной мере выяснены этапы начальной активации каскада, открыт новый фермент — дуоденаза, возможный активатор предшественника энтеропептидазы.

Как уже было отмечено, энтеропептидаза находится в начале конвейера реакций активации ферментов пищеварения. При активации трипсиногена энтеропептидаза проявляет свои уникальные свойства, катализируя с высокой эффективностью гидролиз полипептидной цепи после N-концевой последовательности тетраспартиллизин, как это показано ниже на *схеме*.



Последовательность Asp- Asp- Asp- Asp-Lys консервативна и найдена только в N-концевых активационных пептидах трипсиногенов. Энтеропептидаза ассоциирована с мембранами кишечных ворсинок, что позволяет ей активировать трипсиноген в просвете кишечной трубки. Как и другие мембранные эндопептидазы, энтеропептидаза высоко специфична по отношению к субстрату, в данном случае трипсиногену.

Молекула энтеропептидазы содержит 35% углеродных остатков и состоит из двух цепей — тяжелой и легкой, соединенных дисульфидной связью.

Обнаружены структурные элементы, обеспечивающие высокую специфичность этого фермента. Изменение уникальной специфичности энтеропептидазы может происходить в результате аутолиза, вызываемого потерей ферментом ионов кальция. В последнее время проводится интенсивное исследование функции энтеропептидазы, в том числе большое значение приобретает изучение роли этого фермента в патогенезе панкреатита, так как наблюдающийся при этом дуоденопанкреатический заброс энтеропептидазы с дальнейшим проникновением фермента в кровяное русло может приводить к патологической деградации гемоглобина.

Превращение проэнтеропептидазы осуществляется, по-видимому, под действием дуоденазы и/или автокаталитически, при этом одноцепочечная молекула зимогена превращается в двухцепочечный фермент. Легкая цепь содержит каталитический центр, характерный для трипсиноподобной сериновой протеиназы. Однако для активации трипсиногена необходимо наличие и тяжелой цепи, которая служит мембранным якорем. Необычная структура этой субъединицы, а именно: наличие доменов, гомологичных различным рецепторам, белкам системы комплемента, металлопротеиназам, липопротеидам, свидетельствует о ее возможной более важной роли, чем просто мембранный якорь.

Дуоденаза — гликопротеин с небольшим (около 3%) содержанием углеводов и молекулярной массой около 27 кДа. В полипептидной цепи фермента имеются консервативные участки, характерные для сериновых протеиназ, в том числе каталитическая триада активного центра — His, Asp, Ser. К особенностям фермента относится неожиданное структурное сходство с сериновыми протеиназами цитотоксических Т-лимфоцитов и тучных клеток, а также с лейкоцитарным катепсином G, образующими семейство еще мало изученных гранзимоподобных протеиназ, сочетающих специфичность как трипсино- так и химотрипсиноподобных протеиназ.

Методом клонирования кДНК было показано, что энтеропептидаза синтезируется в виде предшественника, процессинг которого требует участия протеиназы, гидролизующей определенную пептидную связь в сайте активации, в результате чего и образуются две цепи активного фермента. Следует отметить, что энтеропептидаза синтезируется в энтероцитах двенадцатиперстной кишки, в которой функционируют многочисленные дуоденальные железы, секретирующие дуоденазу. Активационный сайт проэнтеропептидазы соответствует специфичности дуоденазы.

Все это дает основания полагать, что триггером протеолитического конвейера ЖКТ является «но-

вая» сериновая протеиназа — дуоденаза. Фермент синтезируется в эпителиальных секреторных клетках бруннеровых (дуоденальных) желез, поступает в просвет двенадцатиперстной кишки, где и происходит активация предшественника энтеропептидазы, после чего вступает в действие протеолитический каскад ЖКТ.

Протеолитическая деградация белков и пептидов в клетках эукариот

В настоящее время уже общеизвестно, что протеолиз является важнейшим фактором внутриклеточной регуляции разнообразных функций во всех клетках организма. Поэтому знание механизмов, контролирующих протеолитическую активность, очень важно для понимания как фундаментальных основ биологии клетки, так и нарушений ее функций при патологии.

До сих пор неизвестно, каким множеством путей клетки обладают для деградации своих структурных белков. Клетки эукариот содержат широкий спектр различных протеиназ, локализованных практически во всех структурных компонентах клетки и цитоплазме. Цитоплазматические долгоживущие белки, переносятся эукариотическими клетками для деградации в лизосомы, а короткоживущие цитоплазматические белки подвергаются деградации цитоплазматическими протеолитическими системами. Таким образом, в клетках эукариот интенсивная протеолитическая деградация белков и пептидов осуществляется как в лизосомах, так и в цитоплазме.

Деградации белков в лизосомах

Лизосомы являются классическим компартментом протеолиза, они содержат множество неспецифических протеиназ различного типа. Во внутриклеточные процессы деградации белков в значительной степени вовлечены цистеиновые протеиназы, а также аспартатные, сериновые, металлопротеиназы и их ингибиторы. Лизосомы, которые находят почти во всех клетках эукариот, крайне гетерогенны. Существенно варьирует в различных клетках и тканях концентрация лизосом и соответственно их протеиназ; она особенно высока в клетках печени, селезенки, почках и макрофагах.

Регуляция активности протеолиза в лизосомах весьма сложна и еще недостаточно изучена. Есть основания полагать, что помимо посттрансляционного процессинга активных форм лизосомных протеиназ, существуют два различных механизма регуляции их активности: эндогенными ингибиторами и факторами, влияющими на уровень трансляции. Нарушения систем регуляции, приводящие к аномально высокой протеолитической активности цис-

теиновых и других протеиназ, проявляются при различных заболеваниях, включая мышечную дистрофию, ревматоидный артрит, остеопороз, болезнь Альцгеймера, гломерулонефриты, злокачественные новообразования и многие другие. Лизосомный протеолиз драматически активирован при голодании клеток.

В целом, деградация белков внутри клетки создает потенциальную возможность нежелательного расщепления функционально активных белков. Частично этот процесс в лизосомах ограничен тем, что протеолиз протекает в прикрытом мембраной «кармане». Однако для того, чтобы понять основные механизмы, ответственные за сохранность «нужных» белков с учетом того, что протеиназы в лизосомах неспецифичны по природе, следует ответить на два вопроса: каким образом осуществляется селекция белков, подлежащих протеолизу, и как эти белки транспортируются в лизосомы. Биохимические события активации лизосомного пути катаболизма и селекции белков до сих пор мало расшифрованы, но уже понятно, что в физиологических условиях для деградации отбираются только те белки, которые не выполняют витальных функций.

Существует множество путей, которыми внутриклеточные белки могут доставляться в лизосомы для последующего протеолиза. Некоторые из них в виде упрощенной схемы представлены на рис. 2.

Микро- и макроаутофагии не проявляют селективности и различные белки, как и другие субстраты, захватываются и доставляются в лизосомы с одинаковой скоростью. Эндоцитоз, напротив, высоко селективен как в интернализации белков плазматических мембран, так в последующем попадании их в лизосомы. Путь импорта белков с участием АТФ для протеолиза в лизосомах также высокоселективен и поставляет только цитозольные белки, содержащие пептидный мотив, который биохимически родственен следующей последовательности аминокислот Lys-Phe-Glu-Arg-Gln.

Аутофагия и формирование аутофагосом являются сложными процессами, как по морфологическим, так и по биохимическим критериям. Предполагается, что процесс аутофагии начинается с поглощения, или изолирования, секвестрации случайной порции цитоплазмы мембранными органеллами, называемыми фагофорами, которые сливаются с лизосомой (иногда после промежуточного слияния с эндосомой с образованием амфисомы), после чего белки секвестрированной цитоплазмы деградируются гидролитическими ферментами в кислой среде внутри лизосом.

В отношении регуляции аутофагии известно, что активность процесса контролируется ростовыми факторами, гормонами, различными метаболи-

тами, в том числе аминокислотами (по типу обратной связи). Так, при максимальном активировании, вызванном истощением аминокислот, аутофагия обеспечивает деградацию основной массы внутриклеточных белков. Показано, что аминокислоты могут ингибировать каждый из основных этапов аутофагии: секвестрацию, слияние аутофагосом с лизосомами, лизосомную деградацию белков. Известно также, что аутофагия регулируется некоторыми протеинкиназами, ферментами, фосфорилирующими белки, с участием АТФ.

Итак, основная роль во внутриклеточном механизме деградации цитоплазматических макромолекул и клеточных органелл принадлежит процессам

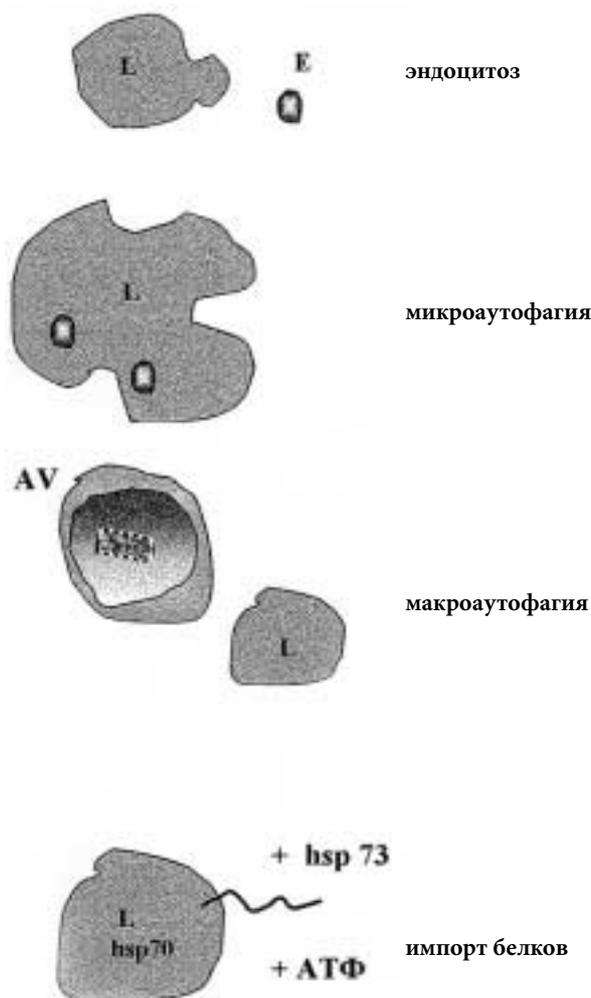


Рис. 2. Пути доставки белков в лизосомы для протеолиза:
 L – лизосома
 E – эндосома
 AV – аутофагальная вакуоль
 hsp 70 – белок теплового шока, мол.масса 70 kDa
 hsp 73 – белок, схожий с белком теплового шока, мол.масса 73 kDa

аутофагии и протеолиза, которые контролируют размер и рост клеток, их обновление, адаптацию к изменяющимся условиям, и поставляют аминокислоты — продукты катаболизма белков — для синтеза белка.

В последние годы получило развитие изучение селективного импорта белков в лизосомы, что позволило предложить следующую модель транспорта цитозольных белков через мембрану лизосом. Субстратный белок взаимодействует с цитозольным белком теплового шока (см. рис.2) через специфические (по аминокислотной последовательности) участки и после этого связывается с чувствительными к протеиназам компонентами лизосомной мембраны, скорее всего с рецепторами и/или переносчиками полипептидов. После связывания и перед импортом, белок теплового шока (hsp 73) освобождается из комплекса с участием АТФ-зависимого процесса и может входить вместе с субстратным белком в лизосому, но не разрушается в ней. По видимому, белок теплового шока требуется для необратимой транслокации белка-субстрата. Находясь внутри лизосомного матрикса в условиях высокой концентрации лизосомных эндо- и экзопептидаз и низком внутрилизосомном рН, субстратный белок быстро протеолизируется.

Однако эта модель, основанная на обширных экспериментальных данных, не объясняет механизм селекции белков-субстратов и не включает факторы, регулирующие различные этапы процесса в физиологических и патологических условиях. Эти проблемы еще ждут своего решения.

Дегградация белков в цитоплазме

В отличие от лизосом цитоплазма содержит протеиназы, высокоспецифичные по отношению к белкам, которые отбираются в клетке для дегградации, но и в этом случае, остаются центральными вопросы:

- каким образом осуществляется селекция и узнавание белков-мишеней,
- каковы особенности белков, подлежащих протеолизу,
- каковы механизмы их дегградации.

В настоящее время стало известно, что селекция белков для последующего протеолиза осуществляется в цитоплазме сложной многокомпонентной системой, отдельные элементы которой изучены только в последние два десятилетия. Были открыты пути дегградации белков, в которых в различных комбинациях принимают участие олигопептид убиквитин и убиквитиновая система, способная узна-

вать и метить белки, подлежащие дегградации, АТФ и полиферментный комплекс, называемый протеасомой, который кроме нескольких типов протеолитической активности обладает еще и АТФ-азной активностью, а также шапероны, специфические белки, контролирующие свертывание (фолдинг) полипептидных цепей, их миграцию и протеолиз. Подробнее эти вопросы будут рассмотрены в последующих публикациях.

Можно заключить, что процессы внутриклеточного катаболизма белков, необходимы для дегградации:

- новообразованных полипептидных цепей с неправильной внутриклеточной компартиментализацией, которая протекает в цитоллизе и эндоплазматическом ретикулуме;
- новообразующихся полипептидных цепей на стадии их сворачивания (коллаген, фактор крови VIII),
- незвязанных компонентов мультисубъединичных белковых комплексов (аппарат Гольджи компартимент, митохондрии, цитоплазматическая мембрана);
- отдельных компонентов мультисубъединичных комплексов в связи с изменением функционального состояния последних;
- белков, контролирующих быстрые физиологические процессы (циклины и т.д.).

Изменение скоростей синтеза и распада белков может играть решающую роль в адаптационных процессах, связанных с дифференцировкой, ростом, гормональными эффектами, питанием, атрофией и болезнями.

Литература

- Uoessner I.F. FASEB J. 1991. v.5. p.2145-2154
 Matrisian L.M. Bioassays. 1992.v.14. p.455-465
 Михайлова А.Г., Румш Л.Д. Биорганическая химия. 1998, т.24, N4. с.282-287
 Speiser S., Etlinger J.D. J. Biocl.Chem. 1982.v.257. p.14122-14127
 Мосолов В.В. Успехи биологической химии. 1988. т.28. с.125-144
 Bond J.S., Barrett A.J. Proteolysis and Protein Turnover. 1993/ Portland Press. London.
 Proteasomer/Multicatalytic Proteinase Complexes. Ed.Uilk S. 1994.New York. p.180
 Biological functions of proteases and inhibitors. Eds. Katunuma N., Suzuki K., Travis J., Fritz H. Japan scientific societies press. 1994. p.274
 Textbook of biochemistry with clinical correlations. Ed. T.M. Devlin, Willy-Lyss, N.Y.p.750-752, 1055-1073
 Вопросы медицинской химии. Т.47. выпуск 1