

РОЛЬ ПЕПТИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹Соловьев В.Б., ²Столяров А.А.

¹ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, Пенза (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), Россия, bionauka@yandex.ru;

²ГБУЗ Пензенский областной онкологический диспансер, Пенза (440000, г. Пенза, Пр. Строителей 37А), Россия, anton-doc@mail.ru

В статье представлен обзор основных элементов пептидергической системы, участвующих в развитии злокачественных новообразований. Понятие «пептидергическая система» включает в себя обширный класс биологически активных веществ – регуляторных пептидов, близкий к ним по природе и функциям класс регуляторных белков, группу ферментов их метаболизма – пептидгидролазы и комплекс рецепторов, опосредующих их физиологическое действие. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о неоспоримом и значительном участии отдельных регуляторных пептидов в патофизиологии злокачественных новообразований, однако имеется большое количество работ, свидетельствующих о разнонаправленных изменениях в концентрации индивидуальных исследуемых пептидов при сходных нарушениях, что связано, по-видимому, с различными моделями и схемами экспериментов, однако целостная роль отдельных элементов системы в онкогенезе может быть успешно охарактеризована.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, рак, пептидергическая система, пептидгидролазы, регуляторные пептиды, ростовые факторы, цитокины

THE ROLE OF PEPTIDERGIC SYSTEM IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF CANCER

¹Stolyarov A.A., ²Solovev V.B.

¹Federal State Educational Establishments of Higher Education Penza State University, Penza (440026, Penza, Krasnaya str., 40), Russia, bionauka@yandex.ru

²State Budget Institution of Health Penza Regional Oncology Center, Penza (440000, Penza, Pr. Stroiteley 37A), Russia, anton-doc@mail.ru;

The article provides an overview of the main elements of peptidergic systems involved in the development of malignant tumors. The concept of "peptidergic system" includes an extensive class of biologically active substances - regulatory peptides and close to him on the nature and function of the class of regulatory proteins, and the group of enzymes of their metabolism - peptidhydrolases, and a set of receptors that mediate their physiological effects. Results of studies in recent years show undeniable and significant participation of certain regulatory peptides in the pathophysiology of malignant tumors, but there are a large number of studies showing the opposite changes in the concentrations of individual peptides with similar disorders, due, apparently, with different models and designs of experiments, however integral part of the system components in oncogenesis may be advantageously characterized.

Keywords: malignancies, cancer, peptidergic system peptidhydrolases, regulatory peptides, growth factors, cytokines

Понятие «пептидергическая система» включает в себя обширный класс биологически активных веществ – регуляторных пептидов, близкий к ним по природе и функциям класс регуляторных белков, группу ферментов их метаболизма – пептидгидролазы, и комплекс рецепторов, опосредующих их физиологическое действие. Открытие регуляторных пептидов и установление их свойств как гормонов, модуляторов функций нейронов и нейромедиаторов, послужило мощным стимулом изучения не только их собственного биологического значения, но также значительно усилило интерес к изучению роли протеолитических ферментов, принимающих участие в их обмене. Для большинства биологически активных пептидов установлено, что их синтез и деградация катализируется

специфическими пептидгидролазами нелизосомальной локализации, в связи с чем отдельные пептидгидролазы рассматривают как ферменты обмена регуляторных пептидов, активность которых является основополагающей величиной, определяющей уровень биологически активных форм регуляторных молекул [3].

Изучение пептидергической системы позволило внести ряд принципиально новых представлений о принципах организации и функционирования гуморальных регуляторных систем. Установлено, что пептиды играют важнейшую роль в адаптационных процессах, участвуют в формировании пищедобывательного поведения, регулируют состояние иммунной системы. Многие из этих веществ вовлекаются в регуляцию полового поведения, влияют на половую дифференциацию организма (ГРФ, ЛГ, ФСГ, пролактин), на процессы внимания и памяти (АКТГ, α -меланотропин, окситоцин, вазопрессин), на эмоциональное состояние (холецистокинин, тиролиберин, меланостатин, кортиколиберин, DBI), обладают анальгезирующим действием (нейротензин, опиоидные пептиды).

Констатируя полифункциональность системы регуляторных пептидов, следует отметить сложность дифференцировки первичных и второстепенных эффектов большинства представителей этой группы, поскольку физиологический эффект пептида зависит не только от его строения, но и от места локализации, пути синтеза и деградации, а также от совместной локализации с другими регуляторными молекулами. Таким образом, в связи со спецификой функционирования пептидергической системы, более информативными по сравнению с изучением функций индивидуальных пептидов становятся исследования взаимосвязей всех компонентов системы при различных функциональных состояниях – при стресс-реакции, при формировании зависимости от алкоголя и наркотических веществ, при психических заболеваниях и при нарушениях роста и развития клеток [1]. Возросший интерес к изучению роли регуляторных пептидов и исследованию ферментов их обмена в норме, а также при различных патологических и физиологических нарушениях, превратился в одно из актуальнейших направлений современной биохимии.

Регуляторные пептиды – обширная группа биологически активных веществ, оказывающих влияние практически на все физиологические процессы, протекающие в живом организме. Это понятие объединяет несколько групп соединений, различающихся по структуре, локализации и функциям, что затрудняет попытки установления единой классификации пептидов. По химическому строению регуляторные пептиды представляют собой сравнительно короткие цепи из аминокислотных остатков. Эти молекулы образуются в организме из более крупных молекул-предшественников под действием ферментов протеолиза. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что неотъемлемой частью пептидергической системы является группа регуляторных белков,

участвующих не только в регуляции соматических функций, но и контролирующих большое количество сложноустроенных функций, в том числе процессы роста клетки и её дифференцировки. Протеолитические ферменты (пептидгидролазы, протеазы) – обширная группа биологических катализаторов, в соответствии с принятой классификацией отнесенная к 3 классу, 4 подклассу (К.Ф. 3.4.). Все они катализируют реакции гидролиза пептидных связей в молекулах белков и пептидов. Пептидгидролазы классифицируют по нескольким признакам: по специфичности действия, по строению активного центра молекулы фермента и по характеру действия на белки (эндо- и экзопептидазы). К настоящему времени общепринятым является тот факт, что пептидгидролазы имеют непосредственное отношение к физиологическим процессам, лежащим в основе гуморальной регуляции клеточных функций.

Биологически активные пептиды обнаружены у различных биологических видов в широком эволюционном ряду – от кишечнополостных и моллюсков до человека. Несмотря на отсутствие единой классификации регуляторных пептидов, для всех этих молекул характерна совокупность следующих свойств: относительно короткая химическая структура, характерная для олигопептидов, включающая от 5 до 52 аминокислотных остатков, образование в результате многоступенчатого гидролиза пептидов-предшественников, широкий спектр физиологического действия

Большинство известных классификаций регуляторных пептидов основаны на структурно-функциональном подходе, несмотря на отсутствие строгих закономерностей в строении и выраженную полифункциональность действия. В соответствии с описанными принципами можно выделить следующие группы пептидов:

- опиоидные пептиды;
- пептиды мозга и кишечника;
- пептиды нервной системы;
- пептидные гормоны;
- вазоактивные пептиды;
- тахикинины;
- иммуномодулирующие пептиды.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о неоспоримом и значительном участии отдельных регуляторных пептидов в патофизиологии злокачественных новообразований, однако имеется большое количество работ, свидетельствующих о разнонаправленных изменениях в концентрации индивидуальных исследуемых пептидов при сходных нарушениях, что связано, по-видимому, с различными моделями и схемами экспериментов. Кроме того, выраженные полифункциональные свойства пептидов также

являются причиной однонаправленных изменений уровней индивидуальных пептидов при разных функциональных состояниях, что затрудняет определение биологической роли отдельных звеньев пептидергической системы.

Структурно регуляторные белки представлены полипептидами в несколько десятков (до 200) аминокислотных остатков, которые могут содержать звенья углеводной природы. Этот класс регуляторных молекул включает две большие группы – группу гормональных белков и группу нейротрофических и ростовых факторов. Нейротрофические и ростовые факторы, цитокины и гормоны, опосредуют межклеточную коммуникацию, участвуя в регуляции практически всех функций организма. Регуляторные белковые молекулы являются неотъемлемым компонентом пептидергической системы, выполняя функции не только гормонов и нейромодуляторов, но и осуществляя межнейрональную передачу информации, действуя как нейромедиаторы и сопутствующие медиаторы.

Функционально группа гормонов белковой природы имеет много общих свойств с группой пептидных гормонов, отличаясь от нее лишь структурно. Гормоны белковой природы представлены сложными полипептидами, состоящими в большинстве случаев из нескольких пептидных цепей и содержащих углеводные группы. Метаболический цикл белковых гормонов практически полностью идентичен таковому у регуляторных пептидов. Молекулы синтезируются в виде предшественников, приобретающих биологическую активность в ходе ограниченного протеолиза причем пептидгидролазы, участвующие у их превращении, являются также ферментами обмена регуляторных пептидов. Общеизвестным является тот факт, что многие регуляторные пептиды образуются в ходе протеолитического расщепления гормонов белковой природы. Эти черты, а также участие белков этой группы в регуляции высших функций нервной системы дают основания рассматривать эту группу как значительный элемент пептидергической системы, осуществляющий свои функции в тесной взаимосвязи с группами регуляторных пептидов и ростовыми факторами [5].

Нейротрофические и ростовые факторы – это обширная группа полипептидов, участвующих в регуляции многих функций клеток на протяжении всего их жизненного цикла. Действие ростовых и нейротрофических факторов заключается в модуляции биологических процессов, осуществляемых на различных уровнях; в общем виде это влияние состоит в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов и, соответственно, включении или выключении альтернативных регуляторных систем. Исходно факторы синтезируются в ограниченных количествах, активно экспрессируясь в соответствии с функциональной потребностью. Часть этих факторов действует, как правило, локально в пределах ограниченной популяции клеток (ауто- или

паракринная регуляция), другие (или в других ситуациях) – дистантно, циркулируя с током крови. Структурно и функционально нейротрофические и ростовые факторы сходны между собой, основное различие заключается в локализации осуществляемых функций – первые контролируют дифференцировку, рост, и сохранение клеток преимущественно центральной и периферической нервной систем, вторые участвуют в регуляции роста, дифференцировки, локомоции и сократимости клеток большинства тканей на периферии, включая клетки крови [4].

Цитокины представляют собой полипептиды, продуцируемые многими типами клеток - активированными лимфоцитами, макрофагами, а также клетками эндотелия, эпителия и соединительной ткани. Модулируют функцию почти всех типов клеток организма, включая клетки нервной системы. Основная активность цитокинов связана с участием в клеточном иммунном ответе и процессах острого и хронического воспаления [1].

Как известно, в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований играет роль совокупность наследственных, эндо- и экзогенных факторов. По этиологии новообразования подразделяют на наследственные и спорадические. Существуют две версии патогенетических механизмов возникновения спорадического рака. По первой версии он может развиваться в виде непосредственного перехода от нормальной клетки к злокачественной. По второй версии, которой придерживается большинство исследователей, развитие носит последовательный характер, заключающийся в снижении на фоне хронического воспалительного процесса дифференцировки эпителиальных клеток, усилении их пролиферации, результатом чего является возникновение клеточного атипизма и, как следствие, – развитие злокачественного новообразования. Согласно современным представлениям о взаимодействии злокачественного новообразования с обеспечивающими гомеостаз организма факторами, хотя антигены опухолевых клеток и распознаются иммунной системой, элиминация трансформированных клеток происходит далеко не всегда, так как реакции, направленные на уничтожение неоплазмы, играют противоположную роль, способствуя сохранению опухоли и ее прогрессии.

Система протеолитических ферментов нелизосомальной локализации представлена комплексом пептидгидролаз, осуществляющим образование или деструкцию соответствующей полипептидной молекулы в определенное время и в должном участке нервной или другой ткани организма. Задачей этой системы, в отличие от протеаз лизосом, осуществляющих быстрый гидролиз молекул до свободных аминокислот, является поэтапное превращение биологически активных форм пептидов из одной в другую. Это обусловлено множеством факторов, которые и определяют особенности системы протеолиза нелизосомальной локализации. Наиболее существенным фактором является разобщенность в

локализации и действии пептидгидролаз. Ферменты нелизосомального пути гидролиза находятся преимущественно в связанном состоянии с мембранными образованиями различных субклеточных структур. Находясь в различных компартментах клетки, пептидгидролазы лишены возможности одновременно действовать на полипептид, подвергая его полному гидролизу. Разобщенность в локализации, таким образом, является одним из эффективных факторов, сдерживающих полную деградацию белка ферментами нелизосомальной локализации и является важнейшим фактором в определении их функций.

Понимание процесса ангиогенеза и участие в этом специфических ММП являются основной целью многих исследований. Известно, что высокий уровень экспрессии ММП представлен в новообразованиях различных локализаций, что связано со способностью опухоли к инвазивному росту, метастазированию и рецидивированию [2].

Большинство опухолей могут существовать в течение ряда лет без ангиогенеза, но они неспособны к росту более 2–3 мм. Переключение на ангиогенный фенотип приводит к прогрессивному росту. Считается, что бессосудистые, микроскопические опухоли пролиферируют и растут так же быстро, как и сосудистые опухоли. Однако в бессосудистой стадии коэффициент пролиферации сбалансирован апоптозом опухолевых клеток, появление сосудов приводит к уменьшению апоптотического коэффициента и изменению баланса в пользу клеточной пролиферации. Ангиогенные факторы роста, такие как FGF, фактор некроза опухоли, VEGF, ангиогенин и другие, выделяемые опухолями, эндотелиальными клетками и стромальными клетками, действуют как аутокринные или паракринные факторы и ускоряют процесс ангиогенеза [7]. В то же время опухолевая ткань продуцирует несколько антиангиогенных факторов: ангиостатин, тромбоспондин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, которые препятствуют переключению опухоли на ангиогенный фенотип и задерживают рост опухолей. Для инициации ангиогенеза в опухоли должно увеличиться производство проангиогенных факторов или должен уменьшиться уровень ингибиторов. Опухолевый ангиогенез начинается с растворения базальной мембраны, окружающей существующий ранее кровеносный сосуд, матриксными металлопротеиназами, произведенными опухолевыми и стромальными клетками. Эндотелиальные клетки мигрируют к опухоли через разрушенный межклеточный матрикс. Растворение внеклеточного матрикса облегчает выпуск изолированных ангиогенных факторов. Поэтому увеличение активности ММП коррелирует с увеличением метастатического и ангиогенного потенциала опухоли.

Нарушение баланса между ангиогенными агентами и ингибиторами ангиогенеза, скорее всего, служит основным механизмом поддержания роста солидных опухолей и их метастазирования. Выявлено участие ММП в процессах образования эндогенных

ингибиторов ангиогенеза, которые способны останавливать рост новых сосудов и препятствовать метастазированию опухоли. Накопленные данные позволяют разрабатывать фармакологические препараты ингибиторов ангиогенеза и способствуют их широкому применению в онкологической практике [6].

Список литературы

1. Аутеншлюс А.И. Провоспалительные цитокины и регуляторы их активности у больных раком желудочно-кишечного тракта / А.И. Аутеншлюс, А.В. Соснина, Е.С. Михайлова и др. // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – N 4. – С. 18–22.
2. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 9. – С. 1204–1221.
3. Соловьев В.Б., Генгин М.Т., Соловьева О.В., Павлова О.В., Лобзина Е.С. Влияние холинотропных препаратов на активность основных карбоксипептидаз в нервной ткани крыс // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 10. – С. 1437 – 1443.
4. Соловьев В.Б., Столяров А.А. Роль ростовых факторов в патофизиологии злокачественных опухолей // Actualscience. – 2015. – Т. 1, № 3 (3). – С. 6-10.
5. Lutsenko N.G., Promyslov M.S. Study of proteolytic activity in human brain tumors // Vopr Med Khim. 1963. N 9. pp. 60-63.
6. Sledge G.W. Jr. VEGF-targeting therapy for breast cancer // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2005. Vol. 10, № 4. P. 319–323.
7. Vihinen P., Kahari V.-M. Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 99. P. 157–166.

Рецензенты:

Генгин М.Т., д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ Фундаментальных и прикладных исследований ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, г. Пенза;
Карпова Г.А., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой «Общая биология и биохимия» ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, г. Пенза.