

Роль лизосомальных цистеиновых протеиназ в опухолевой прогрессии

Коровин М.С.¹, Новицкий В.В.¹, Васильева О.С.²

The role of lysosomal cysteine proteases in tumor progression

Korovin M.S., Novitsky V.V., Vasiliyeva O.S.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Институт имени И. Стефана, г. Любляна, Словения

© Коровин М.С., Новицкий В.В., Васильева О.С.

Рассматривается роль лизосомальных цистеиновых протеаз в опухолевой прогрессии. Подробно анализируется значимость катепсинов в процессах клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, инвазии и метастазирования раковых клеток. Особое внимание уделено обсуждению молекулярных механизмов участия катепсинов в отдельных этапах раковой прогрессии, включающих протеолитическую деградацию компонентов внеклеточного матрикса, активацию предшественников сериновых протеаз и плазминогена. Более того, катепсины стромальных клеток также принимают участие в процессах раковой прогрессии и формирования метастаз и могут являться потенциальными мишенями для противораковой терапии.

Ключевые слова: катепсины, пролиферация, апоптоз, ангиогенез, раковая прогрессия, метастазирование.

Cysteine cathepsins have been known for a long time to play an important role in cancer progression. Here we summarize their impact to the hallmark processes of malignant growth such as cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, invasion and metastasis. We discuss the molecular mechanisms where cysteine cathepsins are participating through the degradation of the extracellular matrix, initiation of the proteolytic cascade by activating serine proteases and urokinase plasminogen precursors. Moreover, in addition to the tumorigenic and pro-metastatic functions of lysosomal cysteine proteases in the cancer cells, cathepsins originating from cells of the tumour microenvironment has been shown to participate in the processes leading to the tumor progression and metastasis. Taken together, that data support the concept of cysteine cathepsins as promising molecular targets for cancer therapy.

Key words: cathepsins, proliferation, apoptosis, angiogenesis, metastasis.

УДК 616-006-02:577.152.34:576.311.344

Введение

Протеолитические ферменты, участвующие в опухолевой прогрессии и метастазировании, принадлежат к четырем основным типам протеаз: матриксные металлопротеиназы, сериновые протеазы, цистеиновые и аспартатные протеазы [12, 14, 45]. Лизосомальные цистеиновые протеазы (катепсины) относятся к семейству папаиноподобных протеолитических ферментов, локализующихся главным образом в эндосомах и лизосомах. Семь цистеиновых протеаз: катепсины B, C (дипептидилпептидаза 1), F, H, L, O и X (другие названия: катепсин Z, катепсин P) — экспрессируются всеми типами клеток организма, тогда как остальные папаиноподобные цистеиновые протеазы (катепсины J, K, S, V, и W)

экспрессируются только специфическими типами клеток [13, 36]. Традиционно считалось, что лизосомальные цистеиновые протеазы выполняют неспецифические функции в лизосомах [3], однако на протяжении двух последних десятилетий были получены множественные доказательства специфических функций этих ферментов в ряде физиологических и патологических процессов [19, 21]; лизосомальные протеазы способны секретироваться внеклеточно, где они были обнаружены в больших количествах при некоторых патологических заболеваниях, включая рак [42].

Сегодня благодаря многочисленным исследованиям известно, что лизосомальные цистеиновые протеазы (катепсины), в основном ка-

тепсины в и L и в меньшей степени катепсины H, S, X и K, участвуют в развитии и прогрессии злокачественных новообразований [49]. Увеличение активности катепсинов показано для многих типов опухолей человека, таких как рак молочной железы, легких, мозга, желудочно-кишечного тракта и предстательной железы, меланомы [42]. Экспрессия лизосомальных протеаз, например катепсинов в и L, часто связывается с плохим прогнозом для пациентов с различными злокачественными образованиями. Цистеиновые протеазы принимают участие во многих процессах, ассоциированных с раковой прогрессией (гиперпролиферация опухолевых клеток, апоптоз, опухольиндуцированный ангиогенез, инвазия и метастазирование), являясь потенциальными мишенями для лечения рака [11].

Влияние цистеиновых катепсинов на пролиферацию клеток и апоптоз

Высокий уровень пролиферации клеток выступает ключевым фактором в развитии опухолей. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что цистеиновые катепсины оказывают влияние на регуляцию клеточной пролиферации. Использование ингибитора цистеиновых катепсинов JPM-OEt значительно уменьшало пролиферацию опухолевых клеток в модели рака поджелудочной железы у мышей (RIP1-Tag2) [26]. Скрещивание этих мышей с генетически модифицированными мышами, лишенными экспрессии ряда катепсинов, продемонстрировало у их потомства уменьшение индексов BrdU-пролиферации и значительное снижение объема опухолей у RIP1-Tag2-мышей с отсутствием катепсина в или L [20]. Эти результаты согласуются с данными, выявляющими функцию катепсина L в ядре клетки, где фермент, лишенный сигнального пептида, запускает клеточный цикл при помощи протеолитической активации CDP/Cux-фактора транскрипции [21]. Напротив, индекс Ki67-пролиферации был значительно увеличен в RIP1-Tag2-цистатин c-дефицитных опухолях, вероятнее всего, за счет повышенной активности цистеиновых катепсинов,

выступающей следствием отсутствия сдерживающего ингибирующего влияния цистатина c [20]. Тем не менее у катепсин L-дефицитных мышей была обнаружена эпидермальная гиперплазия в результате гиперпролиферации базальных кератиноцитов, являющейся следствием повышенной утилизации факторов роста в эндосомах и кератиноцитах [35].

С другой стороны, дефекты в контроле программируемой клеточной смерти могут увеличить продолжительность жизни клеток, участвующих в образовании опухоли и формировании рака. В то время как участие каспаз в процессе апоптоза интенсивно изучалось на протяжении последнего десятилетия, роль лизосом и лизосомальных ферментов в клеточной смерти была установлена сравнительно недавно [22]. Как известно, массивный разрыв лизосом индуцирует некротический аутолиз клеток, который запускается лизосомальными катепсинами и другими «кислыми» гидролазами. В отличие от некроза роль катепсинов в программируемой клеточной смерти основана на более селективном высвобождении лизосомальных протеаз из лизосом в ответ на различные воздействия. Были предложены два механизма высвобождения катепсинов. Первый – прямое повреждение лизосомальных мембран токсическими агентами, такими как активные формы кислорода [52], ишемия-реперфузия [4], или агентами, стабилизирующими микроканальцы [6]. Второй – нарушение лизосомальной проницаемости, которое может возникать в результате каскадных реакций, как было показано на примере TNF- α -зависимого апоптоза гепатоцитов мышей [5], опухолевых клеток и иммортализованных фибробластов мышей [15]. При TNF- α -программируемой клеточной смерти гепатоцитов нарушение лизосомальной проницаемости зависит от активации нейтральной сфингомиелиназы, а также от каспазы-8-индуцированной активации цитозольного белка Bid [1]. После высвобождения цистеиновые катепсины могут инициировать транслокацию митохондриального цитохрома c в цитозоли посредством активации Bid и мультидоменных представителей семейства белков-промоторов апоптоза Bax и Bak, вызывающих

пермеабиллизацию внешней митохондриальной мембраны [10, 25, 37, 43]. В свою очередь, высвобожденный цитохром с формирует комплекс с цитозольными белками Apaf1, Smac/DIABLO и прокаспазой 9, приводя к образованию активной каспазы 9, которая активирует прокаспазы 3 и 7. Соответствующая активация эффекторных каспаз проявляется в морфологических и биохимических признаках классического апоптоза.

Влияние цистеиновых катепсинов на ангиогенез в опухоли

Ангиогенез, процесс образования новых кровеносных сосудов, необходим для инвазивного роста опухоли и ее метастазирования и является важным в раковой прогрессии, так как бессосудистые опухоли сильно ограничены в росте из-за недостатка кровоснабжения. Таким образом, ингибирование ангиогенеза выступает одним из главных аспектов в лечении рака [18]. Сосудистое ремоделирование в течение опухолевого роста — это многоступенчатый процесс, требующий эндотелиальной клеточной пролиферации и тканевой инвазии за счет деградации внеклеточного матрикса. В процессе неопластической прогрессии подверженные раку ткани индуцируют «ангиогенное переключение», изменяя локальный баланс проангиогенных факторов, например сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и антиангиогенных факторов, таких как эндостатин или ангиостатин, в ангиогенной области.

Недавние исследования показали, что экспрессия катепсина в в опухолях связана с ангиогенезом и способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, что необходимо для формирования капилляров [23, 39]. Более того, высокая экспрессия катепсина в связана с увеличением интенсивности ангиогенеза в первичной аденокарциноме толстой кишки [28], тогда как блокада экспрессии катепсина в подавляет ангиогенез в клетках глиобластомы человека [50]. Подобным образом отсутствие экспрессии катепсина в влияет на васкуляризацию RIP1-Tag2-опухоли, что приводит к уменьшению плотности сосудов и их разветвленности по сравнению с контрольными опухолями. Скрещивание ка-

тепсин в-дефицитных и катепсин s-дефицитных мышей с RIP1-Tag2 трансгенной линией мышей, характеризующейся развитием опухоли островка Лангерганса поджелудочной железы, показало значительное замедление ангиогенного переключения, в то время как у катепсин L- и с-дефицитных мышей не было выявлено изменений в процессе ангиогенеза [20].

Предложено несколько механизмов, при помощи которых катепсины, а именно катепсины в и s, участвуют в процессах формирования кровеносных сосудов. Установлено, что протеолиз базальной мембраны является важным этапом ангиогенеза [7], тогда как катепсин в способен расщеплять три основных компонента мембраны, ламинин, коллаген IV типа и фибронектин при физиологических значениях pH [23]. Кроме того, катепсины обладают способностью генерировать проангиогенные, а также антиангиогенные пептиды из макромолекул внеклеточного матрикса. Так, например, катепсин s регулирует продукцию антиангиогенных пептидов, производных коллагена IV типа и биоактивных проангиогенных γ -2-фрагментов из ламинина-5 в RIP1-Tag2 опухолевой модели мышей [20]. Однако в этом исследовании ни отсутствие катепсина s, ни увеличение активности катепсинов благодаря отсутствию цитостатина с не показали существенного воздействия на уровне ангиогенного пептида, эндостатина в сыворотке и экстракте опухолевых клеток [20]. Секретируемый нематастатическими клетками гемангиоэндотелиомы мышей катепсин L способен генерировать эндостатин из коллагена XVIII в умеренно кислой внеклеточной среде при помощи разрыва пептидных связей в области C-терминального домена (NC1) [16]. *In vitro* инкубация рекомбинантного белка NC1 человека с протеазами различных классов показала, что катепсины L, в и к, а также некоторые матричные металлопротеазы и панкреатические эластазы способны генерировать эндостатиноподобные фрагменты с различными свойствами. Более того, ряд протеаз, такие как катепсины L, в, D и к, эффективно разрушают эндостатин или белок NC1 [34]. Классический ангиогенный процесс в опухоли, описанный выше, характеризуется пролиферацией, миграцией и

формированием капилляров соседними эндотелиальными клетками. Однако новый тип эндотелиальных клеток-предшественников, способствующих неоваскуляризации, был выделен из костного мозга [2], причем катепсин L является важной протеазой для инвазии этих эндотелиальных клеток в ткани на примере модели индуцированной неоваскуляризации у мышей [46]. Тем не менее вклад катепсинов эндотелиальных клеток-предшественников в формирование новых сосудов в опухолях требует дальнейшего изучения.

Таким образом, роль катепсинов в процессе ангиогенеза зависит от их эффективности в неспецифической деградации внеклеточного матрикса промотории миграции для эндотелиальных клеток или их предшественников и специфической генерации проангиогенных факторов в противоположность генерации антиангиогенных факторов, т.е. эндостатиноподобных пептидов.

Влияние цистеиновых катепсинов на инвазию и метастазирование опухолевых клеток

К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли цистеиновых катепсинов в процессах инвазии и метастазирования за счет ремоделирования внеклеточного матрикса вокруг опухоли. Цистеиновые катепсины, как известно, принимают участие во внутриклеточной деградации протеинов [29], тем не менее ряд экспериментальных данных свидетельствует о возможной внеклеточной функции цистеиновых катепсинов в опухолях. Секреция профермента катепсина в, а также активной формы протеазы была выявлена в клетках карциномы прямой кишки, гепатомы и рака легких у человека [38, 40, 47]. Более того, секреция прокатепсина в также происходит в раковых клетках, в которых не наблюдается увеличения уровня мРНК предположительно вследствие повреждения внутриклеточного трафика и распределения этого фермента [41].

Другое важное доказательство секреции катепсина в опухолевыми клетками — это его уве-

личение в сыворотке пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, раком предстательной железы, яичников и меланомой [51]. Присутствие катепсина в также было зафиксировано в других жидких биологических средах организма, окружающих опухоли, таких как бронхоальвеолярная жидкость у пациентов с раком легких или цереброспинальная жидкость у пациентов с лептоменингеальными метастазами [33, 41]. Помимо секретлируемой формы активная форма катепсина в была обнаружена в связанном с мембраной состоянии в раковых клетках [29, 30].

Одним из механизмов связывания фермента с плазматической мембраной клетки является взаимодействие катепсина в с аннексин II-гетеротетрамерами. В свою очередь, аннексин II способен перераспределять катепсин в в кавеолы, небольшие инвагинации плазматической мембраны с высокой протеолитической емкостью, вмещающие множество взаимозависимых протеаз, таких как протеиназы системы активации плазминогена и матриксные металлопротеиназы [27]. Механизмы распределения катепсина в в плазматической мембране остаются не до конца изученными. Связывание катепсина В с плазматической мембраной происходит в опухолях на стадии поздней аденомы или ранней карциномы и совпадает с активацией *k-ras*. Так, на примере клеток карциномы прямой кишки человека нст 116 было показано, что транспорт катепсина в в кавеолы и его секреция регулируются активной формой *k-ras* [27]. Увеличение экспрессии и перераспределение активного катепсина в на поверхности плазматической мембраны наблюдалось также при аденоме в линии мышей, характеризующихся развитием карциномы кишечника [31]. Важная роль катепсина в, ассоциированного с плазматической мембраной в инвазии опухоли, была показана на первичной культуре клеток карциномы молочной железы MMTV-polyoma middle-T (PyMT) трансгенных мышей [48]. Знаменательно, что полное отсутствие экспрессии катепсина в в опухолевых клетках вызывало компенсаторное перераспределение цистеиновой пептидазы катепсина х на поверхности плазматической мембраны [48], что подтвержда-

ет важную роль цистеиновых протеаз в процессах метастазирования и опухолевой прогрессии.

Большинство катепсинов активны исключительно при слабокислом значении pH, но, поскольку в отличие от нормальных тканей среда тканей опухолей является кислой (pH = 6,8) [44], внеклеточные цистеиновые катепсины считаются активными ферментами; кроме того, они способны к аутокаталитической активации. Таким образом, будучи секретированными или связанными с плазматической мембраной, цистеиновые катепсины способны разрушать белковые компоненты мембран и внеклеточного матрикса, такие как ламинин, фибронектин, эластин, тенаскин и коллаген различных типов [23]. С другой стороны, внеклеточный катепсин в опосредованно усиливает протеолиз посредством активации предшественников сериновых протеаз, таких как активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA) [38]. Pro-uPA секретируется как неактивный проэнзим опухолевыми клетками и клетками стромы и связывается со своим специфическим мембранным рецептором (uPAR). Ингибирование катепсина в клетках рака яичника предотвращает активацию pro-uPA, а впоследствии — инвазию раковых клеток через внеклеточный матрикс *in vitro* (матригель) [27]. Катепсин в, как и активный u-PA, может впоследствии преобразовать плазминоген в плазмин, который способен деградировать некоторые компоненты стромы опухоли и активировать зимогены матриксных металлопротеаз, основных протеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс. Кроме опосредованной активации матриксных металлопротеаз за счет активации плазминогена, катепсин в непосредственно активирует некоторые матриксные металлопротеазы, например интерстициальную проколлагеназу (проММР-3), простромелизин-1 (проММР-2), а также способен инактивировать тканевые ингибиторы матриксных металлопротеаз TIMP-1 и TIMP-2 [32]. Таким образом, катепсин в может являться важным регулятором в процессе активации про-uPA и про-ММР, приводя к деградации матрикса опухоли и базальной мембраны, необходимой для инвазии и метастазирования раковых клеток.

Помимо протеаз опухолевых клеток протеолитические ферменты стромальных клеток принимают участие в процессах стимулирования опухолевого роста и метастазирования [26]. Катепсин в экспрессируется в стромальных фибробластах и макрофагах карцином молочной железы, прямой кишки и простаты [9, 17, 24]. В ряде случаев в макрофагах детектировался более высокий уровень катепсина в, чем в опухолевых клетках [24]. Исследования трансгенных моделей опухолей у мышей позволили более подробно изучить роль цистеиновых протеаз *in vivo*. Активность катепсина в в клетках иммунной системы является фактором, способствующим прогрессии рака поджелудочной железы в RIP-Tag-модели [26]. Результаты исследований экспериментальной PyMT-модели колонизации легких у мышей показали, что катепсин в из опухолевых клеток, как и из клеток стромы (макрофагов), играет важную роль в процессах метастазирования и опухолевой прогрессии [48].

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли цистеиновых катепсинов в основных процессах раковой прогрессии, таких как клеточная пролиферация, апоптоз, ангиогенез, инвазия и метастазирование раковых клеток. Механизм участия катепсинов в этих процессах в основном связан с протеолитической деградацией внеклеточного матрикса и базальной мембраны, а также с активацией каскада протеолитических ферментов. Тем не менее в зависимости от типа процесса локализация протеолиза может быть различной, что требует более подробного изучения процессов внутриклеточного и внеклеточного перераспределения катепсинов. Более того, в будущем изучение роли отдельных катепсинов за счет моделирования их активности фармакологическими и генетическими методами необходимо для выявления потенциальных мишеней для лечения и диагностики раковых заболеваний.

Литература

1. Aggarwal B.B. Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-

Коровин М.С., Новицкий В.В., Васильева О.С. Роль лизосомальных цистеиновых протеиназ в опухолевой прогрессии

- kappaB // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. V. 59. P. 6—16.
2. **Aicher A., Zeiher A.M., Dimmeler S.** Mobilizing endothelial progenitor cells // *Hypertension.* 2005. V. 45. № 3. P. 321—325.
 3. **Barrett A.J.** Cellular proteolysis. An overview // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. V. 674. P. 1—15.
 4. **Baskin-Bey E.S., Canbay A., Bronk S.F. et al.** Cathepsin B inactivation attenuates hepatocyte apoptosis and liver damage in steatotic livers after cold ischemia—warm reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005. V. 288. № 2. P. 396—402.
 5. **Bradham C.A., Qjan T., Streetz K. et al.** The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome c release // *Mol. Cell Biol.* 1998. V. 18. № 11. P. 6353—6364.
 6. **Bröker L.E., Huisman C., Span S.W. et al.** Cathepsin B mediates caspase-independent cell death induced by microtubule stabilizing agents in non-small cell lung cancer cells // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 1. P. 27—30.
 7. **Carmeliet P.** Angiogenesis in health and disease // *Nat. Med.* 2004. V. 9. P. 653—660.
 8. **Castiglioni T., Merino M.J., Elsner B. et al.** Immunohistochemical analysis of cathepsins D, B, and L in human breast cancer // *Hum Pathol.* 1994. V. 25. P. 857—862.
 9. **Cavallo-Medved D., Dosescu J., Linebaugh B.E. et al.** Mutant K-ras regulates cathepsin B localization in caveolae of human colorectal carcinoma cells // *Neoplasia.* 2003. V. 5. P. 507—519.
 10. **Cirman T., Oresic K., Mazovec G.D. et al.** Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 3578—3587.
 11. **Coussens L.M., Werb Z.** Inflammation and cancer // *Nature.* 2002. V. 420. P. 860—867.
 12. **Del Rosso M., Fibbi G., Pucci M. et al.** Multiple pathways of cell invasion are regulated by multiple families of serine proteases // *Clin. Exp. Metastasis.* 2002. V. 19. № 3. P. 193—207.
 13. **Deussing J., Kouadio M., Rehman S. et al.** Identification and characterization of a dense cluster of placenta-specific cysteine peptidase genes and related genes on mouse chromosome 13 // *Genomics.* 2002. V. 79. № 2. P. 225—240.
 14. **Egeblad M., Werb Z.** New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. V. 2. № 3. P. 161—174.
 15. **Fehrenbacher N., Jaattela M.** Fehrenbacher N Lysosomes as Targets for Cancer Therapy // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 8. P. 2993—2995.
 16. **Felbor U., Dreier L., Bryant R.A. et al.** Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII // *EMBO J.* 2000. V. 19. № 6. P. 1187—1194.
 17. **Fernandez P.L., Farre X., Nadal A. et al.** Expression of cathepsins B and S in the progression of prostate carcinoma // *Int. J. Cancer.* 2001. V. 95. P. 51—55.
 18. **Folkman J.** Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Semin Oncol.* 2002. V. 29. № 6. P. 15—18.
 19. **Friedrichs B., Tepel C., Reinheckel T. et al.** Thyroid functions of mouse cathepsins B, K, and L // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 11. P. 1733—1745.
 20. **Gocheva V., Zeng W., Ke D. et al.** Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 5. P. 543—556.
 21. **Goulet B., Baruch A., Moon N.S. et al.** A cathepsin L isoform that is devoid of a signal peptide localizes to the nucleus in S phase and processes the CDP/Cux transcription factor // *Mol. Cell.* 2004. V. 14. № 2. P. 207—219.
 22. **Guicciardi M.E., Leist M., Gores G.J.** Lysosomes in cell death // *Oncogene.* 2004. V. 23. № 16. P. 2881—2890.
 23. **Im E., Venkatakrishnan A., Kazlauskas A.** Cathepsin B regulates the intrinsic angiogenic threshold of endothelial cells // *Mol. Biol. Cell.* 2005. V. 16. № 8. P. 3488—3500.
 24. **Isabelle M., Sloane B.F.** Cysteine proteases and tumor progression // *Perspectives in Drug Discovery and Design.* 1995. V. 2. № 3. P. 16—19.
 25. **Johansson A.C., Steen H., Ollinger K., Roberg K.** Cathepsin D mediates cytochrome c release and caspase activation in human fibroblast apoptosis induced by staurosporine // *Cell. Death. Differ.* 2003. V. 10. № 11. P. 1253—1259.
 26. **Joyce J.A., Baruch A., Chehade K. et al.** Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis // *Cancer Cell.* 2004. V. 5. № 5. P. 443—453.
 27. **Kobayashi N., Moniwa H., Sugimura M. et al.** Effects of membrane-associated cathepsin B on the activation of receptor-bound prourokinase and subsequent invasion of reconstituted basement membranes // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. V. 1178. P. 55—62.
 28. **Kruszewski W.J., Rzepko R., Wojtacki J. et al.** Overexpression of cathepsin B correlates with angiogenesis in colon adenocarcinoma // *Neoplasia.* 2004. V. 51. P. 38—43.
 29. **Lah T.T., Durán Alonso M.B., van Noorden C.J.** Antiprotease therapy in cancer: hot or not? // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006. V. 6. № 3. P. 257—279.
 30. **Linebaugh B.E., Sameni M., Day N.A. et al.** Exocytosis of active cathepsin B enzyme activity at pH 7.0, inhibition and molecular mass // *Eur. J. Biochem.* 1999. V. 264. P. 100—109.
 31. **Marten K., Bremer C., Khazaie K. et al.** Detection of dysplastic intestinal adenomas using enzyme-sensing molecular beacons in mice // *Gastroenterology.* 2002. V. 122. P. 406—414.
 32. **Murphy G., Stanton H., Cowell S. et al.** Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation // *Apmis.* 1999. V. 107. P. 38—44.
 33. **Nagai A., Terashima M., Harada T. et al.** Cathepsin B and H activities and cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid from patients with leptomeningeal metastasis // *Clin. Chim. Acta.* 2003. V. 329. № 1—2. P. 53—60.
 34. **Ortega N., Werb Z.** New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens // *J. Cell Sci.* 2002. V. 115. № 22. P. 4201—4214.
 35. **Potts W., Bowyer J., Jones H. et al.** Cathepsin L-deficient mice exhibit abnormal skin and bone development and show increased resistance to osteoporosis following ovariectomy // *Int. J. Exp. Pathol.* 2004. V. 85. № 2. P. 85—96.
 36. **Rawlings N.D., O'Brien E., Barrett A.J.** MEROPS: the protease database / N.D. Rawlings, // *Nucleic Acids Res.* 2002. V. 30. № 1. P. 343—364.
 37. **Reiners J.J., Caruso J.A., Mathieu P. et al.** Release of cytochrome c and activation of pro-caspase-9 following lysosomal photodamage involves Bid cleavage // *Cell. Death. Differ.* 2002. V. 9. № 9. P. 934—944.
 38. **Roshy S., Sloane B.F., Moin K.** Pericellular cathepsin B and malignant progression // *Cancer Metastasis Rev.* 2003. V. 22. № 2—3. P. 271—286.
 39. **Ryschich E., Lizdenis P., Ittrich C. et al.** Molecular fingerprinting and autocrine growth regulation of endothelial cells in a murine model of hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 1. P. 198—211.
 40. **Sinha A.A., Jamuar M.P., Wilson M.J. et al.** Plasma

Обзор литературы

- membrane association of cathepsin B in human prostate cancer: biochemical and immunogold electron microscopic analysis // *Prostate*. 2001. V. 49. № 3. P. 172—184.
41. *Skrzydłowska E., Sulkowska M., Koda M., Sulkowski S.* Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis // *World J. Gastroenterol.* 2005. V. 11. № 9. P. 1251—1266.
 42. *Sloane B.F., Yan S., Podgorski I. et al.* Cathepsin B and tumor proteolysis: contribution of the tumor microenvironment // *Semin. Cancer Biol.* 2005. V. 15. № 2. P. 149—157.
 43. *Stoka V., Turk B., Schendel S.L. et al.* Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not pro-caspases, is the most likely route // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 3149—3157.
 44. *Stubbs M., McSheehy P.M., Griffiths J.R., Bashford C.L.* Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment // *Mol. Med. Today*. 2000. V. 6. № 1. P. 15—19.
 45. *Turk V., Kos J., Turk B.* Cysteine cathepsins (proteases) — on the main stage of cancer? // *Cancer. Cell*. 2004. V. 5. № 5. P. 409—410.
 46. *Urbich C., Heeschen C., Aicher A. et al.* Cathepsin L is required for endothelial progenitor cell-induced neovascularization // *Nat. Med.* 2005. V. 11. № 2. P. 206—213.
 47. *Van der Stappen J.W., Williams A.C., Maciewicz R.A.,*

Научный и учебный процесс: методический семинар

- Paraskeva C.* Activation of cathepsin B, secreted by a colorectal cancer cell line requires low pH and is mediated by cathepsin D // *Int. J. Cancer*. 1996. V. 67. № 4. P. 547—554.
48. *Vasiljeva O., Papazoglou A., Kruger A. et al.* Tumor cell-derived and macrophage-derived cathepsin B promotes progression and lung metastasis of mammary cancer // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 10. P. 5242—5250.
 49. *Vasiljeva O., Reinheckel T., Peters C. et al.* Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets // *Curr. Pharm. Des.* 2007. V. 13. № 4. P. 387—403.
 50. *Yanamandra N., Gumidyala K.V., Waldron K.G. et al.* Blockade of cathepsin B expression in human glioblastoma cells is associated with suppression of angiogenesis // *Oncogene*. 2004. V. 23. P. 2224—2230.
 51. *Yan S., Sloane B.F.* Molecular regulation of human cathepsin B: implication in pathologies // *Biol. Chem.* 2003. V. 384. № 6. P. 845—854.
 52. *Yeung B.H., Huang D.C., Sinicrope F.A.* PS-341 (bortezomib) induces lysosomal cathepsin B release and a caspase-2-dependent mitochondrial permeabilization and apoptosis in human pancreatic cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 17. P. 11923—11932.

Поступила в редакцию 01.09.2008 г.
Утверждена к печати 19.03.2009 г.

Сведения об авторах

М.С. Коровин — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.С. Васильева — канд. мед. наук, Институт им. И. Стефана (г. Любляна, Словения).

Для корреспонденции

Коровин Матвей Сергеевич, тел. 8-913-825-6977, e-mail: matvei@academ.tsk.ru