



УДК 577.152.34.02

© 1994 Л. А. Локшина

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ В РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Институт биомедицинской химии РАН, Москва

Ключевые слова: протеолитические ферменты, протеолиз, процессинг, рецепторы, регуляция.

Рассмотрена роль протеолитических ферментов в процессинге белков, процессах, опосредованных рецепторами, межклеточных взаимодействиях. Обсуждаются особенности протеолиза как регуляторного механизма и ограниченного протеолиза как механизма извлечения информации, закодированной в полипептидных цепях белков, необходимой для реализации той или иной биологической функции.

К числу фундаментальных достижений молекулярной биологии последних 15—18 лет относится осознание протеолиза как особой формы биологической регуляции. Анализ обширного материала показал, что ограниченный протеолиз служит пусковым механизмом многих биологических процессов и обеспечивает быстрый физиологический ответ организма на меняющиеся условия или поступающий извне сигнал [1—3]. Понимание регуляторной роли протеолитических ферментов имеет первостепенное значение для расшифровки молекулярных механизмов таких сложнейших биологических явлений, как деление и трансформация клеток, дифференцировка и морфогенез, метаморфоз, адаптационные перестройки обмена, нейробиологические процессы и т. д. Этим определяется большой интерес к изучению протеолитических ферментов в различных областях биологии и медицины.

Протеолитические ферменты участвуют в регуляции биологических процессов на разных уровнях (схема 1). Они контролируют концентрацию белковых и пептидных биорегуляторов на молекулярном уровне, включены в реализацию многих клеточных функций (биогенез структур, фагоцитоз, деление, движение и т. д.) и тем самым играют важную роль в физиологии клетки. Первостепенная роль принадлежит протеолитическим ферментам в осуществлении ряда физиологических процессов, реализуемых определенными системами белков или отдельными тканями. В таких процессах, как свертывание крови, активация системы комплемента, переваривание пищи и т. д., протеолиз служит не только для запуска, но и для реализации всего процесса. Образую и инактивируя различные продукты-медиаторы, протеиназы участвуют в гормональной, нейро- и иммунорегуляции и тем самым вовлечены в координацию функционирования различных клеточных систем и интеграцию организма как целого.

В настоящем сообщении регуляторная роль протеиназ рассмотрена главным образом на молекулярном уровне и на отдельных примерах показано, как эти ферменты включены в более высокие уровни биологической регуляции.

Протеолиз как регуляторный механизм. Особенностью гидролиза пептидных связей является его необратимость в физиологических условиях. В этом

Протеолитические ферменты в системе биологической регуляции

Уровень регуляции	Биологические функции протеиназы	Пример
молекулярный	образование инактивация модификация } функционального продукта	
клеточный	реализация регуляция } функций клеток	Биогенез структур, деление и др.
тканевый	реализация регуляция } физиол. процессов	Свертывание крови, фибринолиз и др.
межорганый	координация функционирования клеточных систем	Нейрорегуляция гормональная, иммунорегуляция

специфика регуляторной функции протеиназ, под действием которых осуществляется реализация и регуляция однонаправленных биологических процессов.

Характерные черты регулирующего действия протеиназ — быстрота и высокая «экономичность». Это достигается тем, что в результате гидролиза одной или нескольких пептидных связей, который не требует энергетических затрат, из предшественников легко образуется физиологически активный белок или пептид, необходимый для начала (или прекращения) определенного процесса [1—3].

Участие протеолитических ферментов в регуляции связано с протеолизом двух типов: полной деградацией белковых молекул и ограниченным протеолизом. Вызывая полную деградацию белковых молекул, протеиназы определяют скорость распада белков в организме и участвуют в регуляции их кругооборота. Таким же путем происходит и удаление из организма аномальных белков, образующихся в результате мутаций и ошибок биосинтеза. Полный распад белковых молекул при согласованном воздействии различных протеолитических ферментов происходит при адаптационных перестройках обмена и различных морфогенетических превращениях [3]. Эти явления здесь рассматриваться не будут.

Решающее значение для регуляции имеет катализируемый протеиназами ограниченный протеолиз. Протеиназы участвуют в превращениях белка начиная с самых ранних этапов его биосинтеза и сопровождают белок, по образному выражению Нейрата, «от колыбели до гроба» [1]. Так, протеиназы удаляют инициаторную аминокислоту и сигнальный пептид, определяющие начало трансляции и транспорт полипептидной цепи. Часто это происходит еще в процессе биосинтеза полипептидной цепи или сразу после его завершения. Протеиназы активируют неактивные предшественники — своего рода резервную форму физиологически активных белков и пептидов. Во многих случаях это служит началом физиологических процессов. Протеиназы модифицируют биологически активные белки. Это, особенно в случае ключевых ферментов обмена, может приводить к перестройкам метаболизма, а также к прекращению или «переключению» физиологических процессов [1—3].

Протеолитические ферменты в процессинге белков. Как известно, процессинг белков представляет собой заключительный этап формирования

функционально активных молекул из биосинтетических предшественников. Он включает в себя последовательную цепь различных модификаций вновь синтезированной полипептидной цепи, которым она подвергается по ходу внутриклеточного транспорта. Ограниченный протеолиз — один из основных механизмов процессинга. Как правило, в ходе процессинга протекает несколько таких реакций, которые катализируются протеиназами разной специфичности и субклеточной локализации [4—9]. Примером этому может быть биогенез коллагена — основного белка соединительной ткани.

Молекула коллагена типа I состоит из двух α_1 - и одной α_2 -цепи, которые синтезируются в виде более длинных предшественников [9, 10]. Еще в ходе трансляции сигнальная пептидаза, находящаяся на мембране эндоплазматического ретикулума, отщепляет от них сигнальные N-концевые пептиды. Образовавшиеся про- α_1 - и про- α_2 -цепи ассоциируют, образуя молекулу проколлагена. После (или во время) его секреции из клетки два высокоспецифичных фермента — N- и C-проколлаген-протеиназы — отщепляют от молекулы N- и C-концевые пептиды (так называемые пропептиды), после чего образовавшиеся молекулы коллагена агрегируют, формируя коллагеновые фибриллы [9, 10]. Поскольку время и место секреции из клетки молекул проколлагена и проколлаген-протеиназ определяют начало и локализацию процесса фибрилlogenеза, здесь мы встречаемся с примером, когда протеиназы включены во временной и пространственный контроль определенного биологического процесса.

Интересно, что N-концевой пептид, отщепляющийся под действием N-проколлаген-протеиназы, специфически тормозит трансляцию полипептидных цепей коллагена, участвуя в регуляции биосинтеза этого белка [10]. Подобного рода регуляция продуктами протеолиза по типу обратной связи описана и для ряда других белков и пептидов [7, 8].

Другой вид процессинга белков может быть продемонстрирован на примере проопиомеланокортина (ПОМС) — полифункционального предшественника ряда гормонов и биологически активных пептидов. ПОМС синтезируется в разных отделах мозга и некоторых других тканях и содержит в своей полипептидной цепи последовательности, соответствующие структуре АСТН, липотропина (LPH), меланоцитстимулирующего гормона (MSH), опиоидных пептидов (β -, γ -, α -эндорфинов и [Met]энкефалина) [6—8]. Эти последовательности во многих случаях фланкированы парами основных аминокислот, которые распознаются специфическими протеиназами — пробелок-конвертазами [4—8]. Под действием этих ферментов из ПОМС в разных отделах мозга образуется разный набор биологически активных продуктов: в передней доле гипофиза, например, АСТН, β -LPH и β -эндорфин, а в промежуточной доле — главным образом MSH и разные формы опиоидных пептидов [6—8]. Таким образом, специфический набор протеолитических ферментов в той или иной ткани определяет появление из одного и того же белка-предшественника продуктов с различными биологическими свойствами.

Необходимо подчеркнуть, что в результате ограниченного протеолиза физиологически активных белков и пептидов часто наблюдается трансформация биологической активности (например, при гидролизе АСТН может образоваться α -MSH [7, 8]). В этих случаях мы встречаемся со своего рода «созидательным распадом», который наблюдается при биогенезе многих регуляторных пептидов [7, 8].

Более сложный вид процессинга наблюдается при формировании многих антигенов, когда в образовании функциональной молекулы участвуют не только белки клетки, но и элементы чужеродного белка. Процессинг антигенов включает в себя частичный протеолиз чужеродного белка, приводящий к образованию антигенного пептида, который затем связывается с белками главного комплекса гистосовместимости I или II класса (МНС-I или МНС-II) [11, 12]. Протеолитические ферменты в процессинге антигенов выполняют несколько

функций: они участвуют как в образовании антигенных пептидов, так и в формировании сложных молекул МНС-I и МНС-II, состоящих из нескольких разных субъединиц. Образование антигенных пептидов из чужеродных белков, попадающих в клетку извне и синтезируемых внутри нее, осуществляется в разных компартментах клетки под действием различных протеолитических ферментов [11, 12]. В первом случае расщепление белков происходит в эндосомах и лизосомах специализированных антигенпредставляющих клеток под действием катепсина D или В. Во втором случае антигенные пептиды образуются, по-видимому, в цитоплазме при участии протеасом — полиферментных протеиназных комплексов [11, 12]. После ассоциации антигенных пептидов с белками МНС-I или МНС-II вновь сформированные комплексы транспортируются на поверхность клетки, где распознаются определенными клонами Т-лимфоцитов. Затем происходит активация соответствующего клона Т-клеток и развивается сложная цепь событий, приводящая в конечном итоге к разрушению клеток, несущих чужеродный антиген [11, 12].

На примере процессинга антигенов видно, как различные протеолитические ферменты клетки участвуют в образовании сложной молекулы антигена, который распознается определенными клетками иммунной системы и обеспечивает затем их кооперированное взаимодействие.

Протеолитические ферменты в процессах, опосредованных рецепторами. Протеиназы вовлечены в физиологический ответ клетки на поступающий извне сигнал, индуцированный гормоном, ростовым фактором, антигеном и т. п. Эти процессы, опосредованные рецепторами, имеют первостепенное значение для жизнедеятельности клетки и включены в индукцию деления, трансформацию и дифференцировку клеток, секрецию продуктов-медиаторов и т. д. [13]. Начинаясь на поверхности клетки, они включают далее каскады внутриклеточных реакций. Промежуточные этапы во многих случаях еще не полностью расшифрованы, однако ясно, что протеолитические ферменты включены в каскады этих реакций лишь на отдельных стадиях и способствуют таким образом необратимости процесса в целом.

Роль протеолиза в процессах, опосредованных рецепторами, весьма многообразна и связана с модификациями лиганда, рецептора и лиганд-рецепторного комплекса. Многообразна она и по своему функциональному значению: протеолиз может быть включен как в регуляцию числа рецепторов и эффективности их функционирования, так и в регуляцию концентрации белковых и пептидных лигандов и в прекращение их действия, а также вовлечен в передачу сигнала и реализацию конечных биологических эффектов [13]. Рассмотрим это на ряде примеров. Одним из них может служить рецептор тромбина.

Рецептор тромбина присутствует на поверхности некоторых типов клеток и после взаимодействия с лигандом индуцирует в ряде случаев пролиферативный ответ. Недавно было установлено, что молекула рецептора состоит из 7 трансмембранных и N-концевого внешнего доменов и короткого C-концевого цитоплазматического сегмента [14]. В N-концевом домене в зоне распознавания тромбина имеется последовательность ...--LDPR[↓]SFLL--..., которая расщепляется тромбином. Образовавшийся при этом новый N-концевой участок индуцирует весь дальнейший ход событий [14]. Это было доказано двумя сериями экспериментов. Во-первых, оказалось, что мутантный рецептор, который не расщепляется тромбином, функционально неактивен. Во-вторых, было показано, что рецептор может быть активирован 14-членным пептидом, по структуре соответствующим образуемому при расщеплении новому N-концевому сегменту рецептора [15]. Более того, с помощью направленного мутагенеза было установлено, что белок, в котором последовательность, расщепляемая тромбином, заменена на последовательность, расщепляемую энтерокиназой (...-DDDD[↓]K-...), является рецептором не тромбина, а энтерокиназы [14]. Таким образом, вся информация, необходимая для функционирования этого рецептора, фактически заложена в самой его молекуле

и выявляется после ограниченного протеолиза, который в данном случае служит индуктором всего процесса [14].

Другой вид протеолитической модификации может быть продемонстрирован на примере рецептора для активатора плазминогена урокиназного типа (u-AP). Этот рецептор является трехдоменным белком: его С-концевой домен заякорен в мембране с помощью фосфолипида, а N-концевой домен служит для связывания лиганда [16]. Некоторые протеиназы, в том числе u-AP, гидролизуют в рецепторе междоменную пептидную связь и отщепляют лигандсвязывающий домен. Таким образом, в этом случае лиганд, вызывая ограниченный протеолиз собственного рецептора, включен в регуляцию его эффективной концентрации. Полагают, что это имеет значение для регуляции перичеселлюлярной активации плазминогена [16].

Отщепление внешних лигандсвязывающих доменов описано и для ряда других рецепторов [13]. Оно происходит под действием как протеиназ плазматической мембраны, так и ферментов окружающей среды. Образующиеся циркулирующие фрагменты рецептора могут являться акцепторами лигандов и снижать их концентрацию [13].

Примером участия протеиназ в событиях, следующих за связыванием лиганда с рецептором, служит действие фактора роста эпидермиса (EGF). Подобно многим рецепторам ростовых факторов, EGF-рецептор является тирозинспецифичной протеинкиназой. После связывания лиганда и последующего автофосфорилирования рецептора происходит его ограниченный протеолиз, при котором отделяется С-концевой цитоплазматический домен. Этот домен, имеющий протеинкиназную активность и измененную (по сравнению с интактным рецептором) специфичность, выходит в цитоплазму, где фосфорилирует ряд белков и включает каскады реакций, приводящие в конечном итоге к делению клетки [17, 18].

Протеолитические модификации, аналогичные описанной, наблюдались с некоторыми другими рецепторами [19, 20] и ассоциированными с рецепторами ферментами [21—23]. Так, протеинкиназа С — фермент, участвующий в трансмембранной передаче сигнала с целого ряда рецепторов, при повышении концентрации Ca^{2+} внутри клетки перемещается из цитоплазмы в мембрану [23, 24]. Там он подвергается ограниченному протеолизу, в результате которого отщепляется автоингибиторный регуляторный домен. Остающаяся каталитически активная часть молекулы (каталитический домен) в отличие от исходного фермента не зависит от Ca^{2+} и фосфолипида. Она перемещается в цитоплазму, где у нее имеется значительно больший набор субстратов, чем у связанного с мембраной фермента [23, 24]. Отщепившийся регуляторный домен, по структуре гомологичный ДНК-связывающим белкам, как предполагают, попадает в ядро и выполняет там самостоятельную биологическую функцию [23, 24]. Таким образом, в этом случае ограниченный протеолиз протеинкиназы С приводит к образованию двух продуктов, запускающих разные и независимые каскады реакций. Вопрос о физиологическом значении этой реакции (как и описанной выше протеолитической модификации рецептора EGF) пока не решен окончательно. Полагают, что она является этапом не только активации, но и деградации протеинкиназы С (или рецептора) и тем самым участвует в регуляции их функционирования по типу отрицательной обратной связи [17, 18, 23—25].

Важную роль в протеолитической модификации протеинкиназы С и рецепторов играют Ca^{2+} -активируемые нейтральные протеиназы — кальпаины, которые представляют собой одну из основных протеолитических систем клетки [25—27]. Эти ферменты, локализованные в цитоплазме или ассоциированные с мембранами, катализируют ограниченный протеолиз рецепторных белков, некоторых ключевых ферментов обмена, белков миофибрилл и цитоскелета клетки и т. д. [25—27]. Активируясь при повышении концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (это происходит после взаимодействия многих лигандов со своими рецепторами), кальпаины включаются в каскады внутриклеточных реакций и участвуют в осуществ-

влении многих функций клетки [25—27]. Этим ферментам, в частности, приписывают важную роль в процессах, связанных с реорганизацией цитоскелета [25—27].

Не только кальпаины, но и другие протеолитические системы клетки участвуют в процессах, опосредованных рецепторами. Как известно, лиганд-рецепторные комплексы, попадая внутрь клетки, могут разрушаться в эндосомах и лизосомах [13]. В некоторых случаях это приводит к деградации и лиганда, и рецептора, а в других — только лиганда. Среди продуктов деградации лиганд-рецепторных комплексов, вероятно, могут образоваться фрагменты, которые служат вторичными посредниками для последующих каскадов реакций. Такого рода пептиды-посредники вовлечены, возможно, в реализацию некоторых биологических эффектов инсулина [13, 20].

Протеолитические ферменты могут участвовать и в заключительных этапах процессов, запускаемых взаимодействием лигандов с рецепторами, в частности в делении клетки. Так, полагают, что в ходе митоза протеасомы перемещаются из цитоплазмы в ядро, где расщепляют циклины, и тем самым вовлекаются в регуляцию клеточного цикла [28].

Протеолитические ферменты в межклеточных взаимодействиях. Важным аспектом регуляторной функции протеиназ является их участие в координации взаимодействия различных клеточных систем организма. Роль протеиназ в этих процессах весьма многообразна и может быть связана как с их непосредственным воздействием на клетку, так и с образованием продуктов-медиаторов. При этом в ряде случаев (например, при цитотоксическом действии лимфоцитов [29]) необходимы клеточные контакты, тогда как во многих других клетки взаимодействуют на расстоянии с помощью медиаторов. В качестве последних могут служить как сами протеиназы, так и продукты протеолиза. Это особенно важно, если вспомнить о значении, которое придается сейчас пептидам как информационным молекулам, передающим сигналы между клетками [6—8, 30]. Сейчас ясно, что расшифровка молекулярных механизмов таких сложнейших нейробиологических явлений, как память, эмоции, боль, поведенческие реакции и т. д., невозможна без выяснения роли протеиназ — ферментов, образующих, инактивирующих и модифицирующих регуляторные пептиды [6—8, 31].

Роль протеиназы в качестве посредника межклеточных взаимодействий может быть продемонстрирована на примере активатора плазминогена и его участия в локальной деструкции тканей (в частности, при овуляции). В ответ на гонадотропин гранулезные клетки фолликула, находящегося в предовуляционном состоянии, начинают секретировать активатор плазминогена. Последний, поступая в фолликулярную жидкость, активирует находящийся в ней плазминоген. Образующийся плазмин активирует латентные формы коллагеназы I и IV (которые секретируются соединительно-тканными клетками) и тем самым запускает деструктивные процессы, приводящие к разрыву фолликула и освобождению яйцеклетки [32, 33].

Важно отметить, что активатор плазминогена или другая протеиназа-индуктор, образовавшись в ничтожных количествах, могут вызвать каскады реакций, в которых участвуют не только компоненты плазмы крови или одной клетки, но и разные типы клеток. Таким путем обеспечивается их координированное взаимодействие и достигается генерализация процесса [3, 32, 34].

Протеиназы в информационной системе организма. При анализе многочисленных данных о разнообразии функций протеиназ в жизнедеятельности организма нам кажется целесообразным рассмотреть протеолиз как форму использования той информации, которая закодирована в полипептидных цепях белка.

Данные о мозаичной структуре генов и доменной структуре белков [35, 36], выяснение функциональной значимости отдельных сегментов полипептидных цепей, несущих определенные сигналы (для сортировки и направленного транспорта в ту или иную органеллу [37], протеолиза [38] и т. д.), а также огромное число разнообразных физиологически активных пептидов, образующихся при

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ



ограниченном протеолизе различных белков [7, 8, 30, 31], свидетельствуют о том, что белки являются полифункциональными молекулами, т. е. содержат информацию, необходимую для реализации различных биологических функций. Носителем этой информации, которую нам кажется целесообразным обозначить как «функциональную информацию», может быть как интактная молекула белка в целом, так и ее отдельные фрагменты или участки полипептидной цепи.

Для того чтобы информация, содержащаяся в таких фрагментах или отдельных отрезках полипептидной цепи, могла быть «считана» и использована, исходная цепь должна подвергнуться специфическому гидролизу. Другими словами, ограниченный протеолиз дает возможность более полно использовать информацию, закодированную в полипептидной цепи белка. Это видно на примере процессинга РОМС (см. выше) и может быть прослежено при биогенезе многих других биологически активных пептидов [7, 8, 30, 31]. Ярким примером извлечения функциональной информации из полипептидной цепи может служить также автокаталитический процессинг вирусных полипротеинов [39]. В результате последовательного гидролиза определенных пептидных связей, катализируемого эндогенной протеиназой (протеиназами) из исходного полипротеина, образуется весь набор вирусных белков, имеющих различные биологические функции. При этом необходимо отметить строгую очередность гидролиза отдельных пептидных связей, обеспечивающих последовательность использования определенных объемов информации и тем самым временной контроль биологического процесса. В пользу существования аналогичных механизмов в эукариотических клетках свидетельствует «вездесущность» протеиназ (их обнаруживают в различных компартментах клетки) и автокаталитические механизмы их активации [13], а также данные об эндогенной протеолитической активности ряда белков (фибронектина [40], ацетилхолинэстеразы [41], некоторых антител [42] и отдельных рецепторов [43]). Наиболее распространены, однако, процессы, в которых полипептидная цепь — субстрат (хранитель информации) и гидролизующая ее протеиназа (инструмент, открывающий доступ к информации) пространственно разобщены. Это дает возможность регулировать систему на уровне транспорта компонентов и позволяет осуществлять строгий временной и пространственный контроль биологических процессов.

При сравнении двух систем, оперирующих биологической информацией, закодированной в нуклеиновых кислотах и белках, можно выявить некоторые общие черты их функционирования (схема 2). Биологическое назначение этих

двух форм записи информации различно. Генетическая информация («долговременная память») предназначена для передачи наследственных признаков, тогда как функциональная информация («оперативная память») нужна для непосредственной реализации определенной биологической функции. Для доступа к информации и ее извлечения в обоих случаях используются одни и те же принципы: а именно вырезание сегмента — носителя и передатчика определенного количества информации (экзона или пептида). Соответственно избирательный гидролиз полинуклеотидной или полипептидной цепи является механизмом извлечения определенных «единиц» информации, а ферменты, катализирующие эти реакции, — инструментами, с помощью которых это осуществляется. Общий принцип считывания информации — комплементарность — проявляется на уровне как первичной, так и пространственной структуры [30].

Акцепторные системы, которые оперируют этими двумя формами информации, естественно, различны как по своему устройству, так и по скорости функционирования. Их рассмотрение выходит за рамки настоящей статьи. Отметим только, что в случае оперативной, функциональной информации это рецепторные системы, которые имеют блочно-иерархическую структуру, что может определять разные уровни биологической регуляции.

Высказанное предположение о белке как носителе функциональной информации и об ограниченном протеолизе как механизме, позволяющем более полно использовать ее для реализации разнообразных биологических функций, может способствовать, по нашему мнению, лучшему пониманию роли протеиназ в системе биорегуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Neurath H., Walsh K. A.*//FEBS 11 Meeting. 1977. V. 47. P. 1—14.
2. *Neurath H.*//J. Cell. Biochem. 1986. V. 32. № 1. P. 35—49.
3. *Локшина Л. А.*//Молекулярн. биология. 1979. Т. 13. № 6. С. 1205—1229.
4. *Neurath H.*//Trends Biochem. Sci. 1989. V. 14. № 7. P. 268—271.
5. *Локшина Л. А., Былинкина В. С.*//Успехи соврем. биологии. 1990. Т. 109. № 2. С. 219—237.
6. *Douglass J., Civelli O., Herbert E.*//Annu. Rev. Biochem. 1984. V. 53. P. 665—715.
7. *Ашмарин И. П., Каменская М. А.*//Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. М., 1988. Т. 34. 180 с.
8. *Гомазков О. А.* Функциональная биохимия регуляторных пептидов. М.: Наука, 1993. 160 с.
9. *Peltonen L., Halila R., Ryhanen L.*//J. Cell. Biochem. 1985. V. 28. № 1. P. 15—21.
10. *Vuorio E., De Crombrugge B.*//Annu. Rev. Biochem. 1990. V. 59. P. 837—872.
11. *Neeffjes J. J., Ploegh H. L.*//Immunol. Today. 1992. V. 13. № 5. P. 179—184.
12. *Скок М. В.*//Успехи совр. биол. 1992. Т. 112. № 1. С. 3—17.
13. *Этингоф Р. Н.*//Успехи соврем. биологии. 1991. Т. 111. № 3. P. 384—399.
14. *Vu T.-K., Wheaton V. I., Hung D. T., Charo I., Coughlin S. R.*//Nature. 1991. V. 353. N 6345. P. 674—677.
15. *Troyer D., Padilla R., Smith T., Kreisberg J., Glass W.*//J. Biol. Chem. 1992. V. 267. № 28. P. 20126—20131.
16. *Hoyer-Hansen G., Rjnne E., Solberg H., Behrendt N., Plog M., Lund L., Eleis V., Danø K.*//J. Biol. Chem. 1992. V. 267. № 25. P. 18224—18229.
17. *Carpenter G.*//Annu. Rev. Biochem. 1987. V. 56. P. 881—914.
18. *Decker S.*//J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 30. P. 1741—1744.
19. *Zupan A., Johnson E.*//J. Biol. Chem. 1991. V. 266. № 23. P. 15384—15390.
20. *Lipson K., Kolhatkar A., Donner D.*//J. Biol. Chem. 1988. V. 263. № 21. P. 10495—10501.
21. *Rotenberg S., Brantigan D.*//Biochem. J. 1987. V. 243. № 3. P. 747—754.
22. *Kwiatkowski A., King M.*//Biochemistry. 1989. V. 28. № 13. P. 5380—5385.
23. *Murry A., Fournier A., Hardy S.*//Trends Biochem. Sci. 1987. V. 12. № 2. P. 53, 54.
24. *Kikkawa U., Kishimoto A., Nishizuka Y.*//Annu. Rev. Biochem. 1989. V. 58. P. 31—44.
25. *Suzuki K., Ohno S.*//Cell Structure Function. 1990. V. 15. P. 1—6.
26. *Локшина Л. А.*//Вестн. АМН СССР. 1986. № 8. С. 59—68.

27. Zimmerman U. J. P., Schlaepfer W.//*Progr. Neurobiol.* 1984. V. 23. P. 63—78.
28. Amsterdam A., Pitzer F., Baumeister W.//*Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. № 1. P. 99—103.
29. Tschopp J., Jongeneel C. V.//*Biochemistry.* 1988. V. 27. № 8. P. 2641—2646.
30. Чипенс Г. И., Склярова С. Н., Гниломедова Л. Е., Вегнер Р. Э.//*Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Иммунология.* 1988. Т. 26. С. 26—30.
31. Азарян А. В.//*Пептидгидролазы нервной системы и их биологические функции.* Ереван: Айтастан, 1989. 207 с.
32. Strickland S.//*FEBS 11 Meeting.* 1977. V. 47. P. 181—185.
33. Palotie A., Salo T., Vihko K., Petonen L., Rajaniemi H.//*J. Cell. Biochem.* 1987. V. 34. № 2. P. 101—112.
34. Tryggvasson K., Hoyhtya M., Salo T.//*Biochim. et biophys. acta.* 1987. V. 907. № 3. P. 191—217.
35. Blake C. C. F.//*Multidomain Proteins/Eds Patty L., Friedrich P. Akademiai Kiado. Budapest,* 1986. P. 187—196.
36. Наградова Н. К., Муронец В. И.//*Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Биологическая химия.* М., 1991. Т. 38. 162 с.
37. Glover A. L., Lindsay G.//*Biochem. J.* 1992. V. 284. № 3. P. 609—620.
38. Rechsteiner M.//*Annu. Rev. Cell. Biol.* 1987. V. 3. P. 1—30.
39. Журнов О. П.//*Молекулярн. биология.* 1988. Т. 22. № 3. С. 581—600.
40. Planchenault T., Vidmar S. L. Imhoff J.-M., Blondeau X., Emod I., Lottspreich F., Keil-Douha V.//*Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 1990. V. 371. № 2. P. 117—128.
41. Smoll D. H.//*Neuroscience.* 1989. V. 29. № 2. P. 241—249.
42. Paull S., Sun M., Mody R., Tewary H., Stemmer P., Massey R., Gainferrera T., Mehrotra S., Dreyer T., Meldal M., Tramontano A.//*J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. № 19. P. 13142—13145.
43. Delespesse G., Sarfati M., Hófstetter H.//*Immunol. Today.* 1989. V. 10. № 5. P. 159—164.

Поступила в редакцию
2.VII.1993

L. A. Lokshina

PROTEOLYTIC ENZYMES IN REGULATION OF BIOLOGICAL PROCESSES

*Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow*

The role of proteolytic enzymes in protein processing, receptor-mediated processes and intercellular interactions is reviewed. Limited proteolysis is suggested to be a mechanism through which the information stored in polypeptide chains and necessary for realization of particular biological functions could be most fully expressed.