

УДК 577.156
©Вовчук, Петров

РОЛЬ КАРБОКСИПЕПТИДАЗ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

И.Л. Вовчук, С.А. Петров*

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, 65058,
Украина, Шампанский пер. 2; тел.: (0482) 68-78-75; эл. почта: ilvov@mail.ru

Представлены литературные и собственные данные о роли металлокарбоксипептидаз при канцерогенезе. Показано увеличение активности всех групп этих ферментов при развитии различных опухолей. В ряде случаев предполагается существование защитной роли карбоксипептидаз, направленной на сдерживание развития опухоли.

Ключевые слова: карбоксипептидазы, канцерогенез.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время накоплен обширный материал о роли карбоксипептидаз (КП) в жизнедеятельности клеток. Однако, до настоящего времени исследования, посвященные роли этих ферментов при различных патологиях и, в частности, при канцерогенезе, не систематизированы. В связи с этим в данном обзоре мы обобщили собственные и литературные данные, связанные с этим вопросом.

Карбоксипептидазы вместе с эндопептидазами участвуют в катаболизме белков. Они наиболее активны на последних стадиях расщепления белков и способны обеспечивать быстрый гидролиз достаточно больших пептидов путем последовательного отщепления С-концевых остатков аминокислот [1]. Известно 13 карбоксипептидаз, которые распространены у млекопитающих и человека и 1 карбоксипептидаза (КПА3), которая обнаружена только у людей [2]. В геноме человека обнаружено еще несколько карбоксипептидазо-подобных генов, однако до настоящего времени не установлено, кодируют ли они белки или являются псевдогенами [3].

Основываясь на сходстве аминокислотной последовательности, все известные карбоксипептидазы можно объединить в 2 семейства (рисунок) [3]. Одно семейство состоит из А-подобных карбоксипептидаз (КПА) и карбоксипептидазы В (КПВ). Все члены этого семейства представляют собой белки с молекулярной массой 34-36 кДа и первоначально синтезируются в виде неактивного предшественника [4-8]. Активация проэкопептидаз этого семейства происходит в результате (иногда многоэтапного) отщепления эндопептидазами специфического пептида [9].

* - адресат для переписки

КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

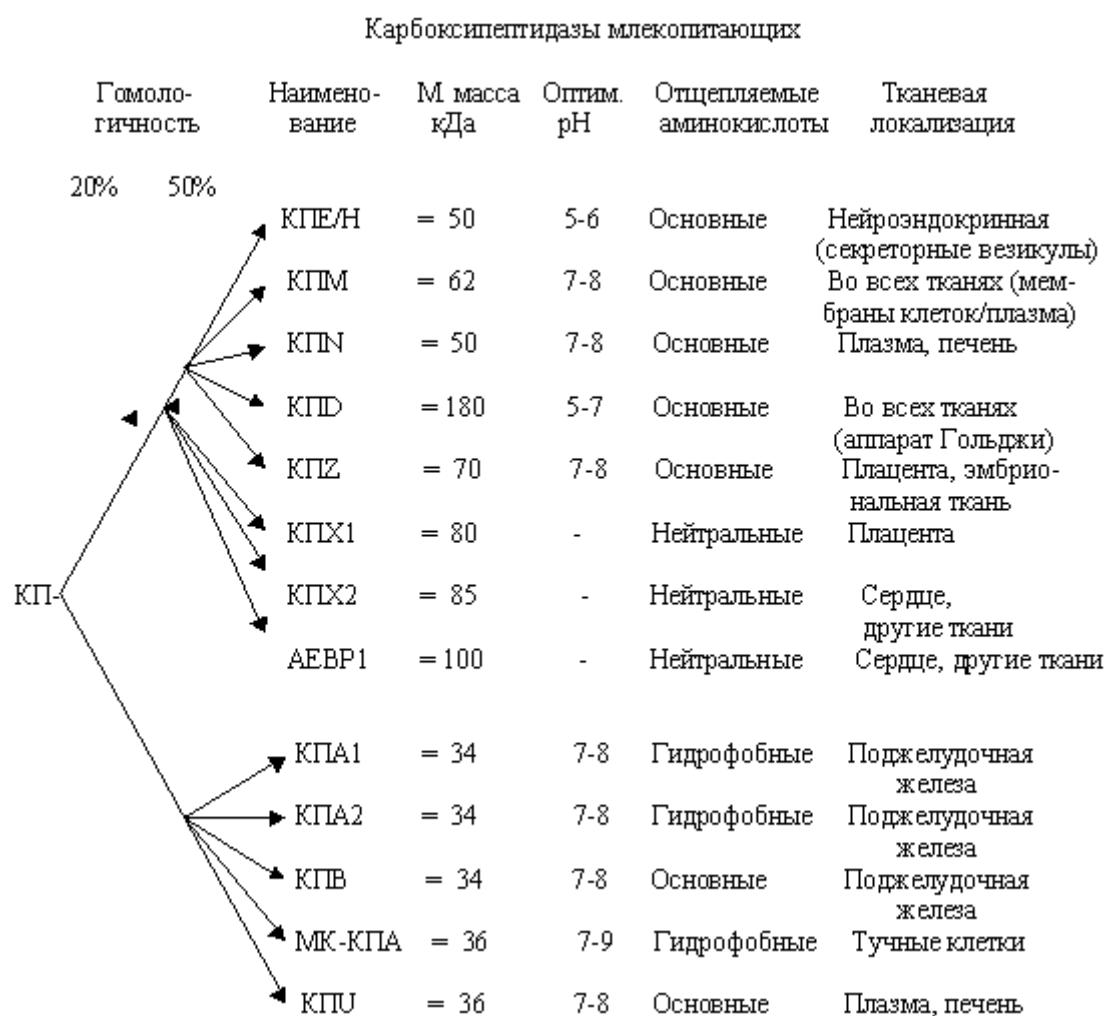


Рисунок.

Карбоксипептидазы млекопитающих (по [3] с изменениями).

Примечание: 50% - идентичность аминокислотной последовательности между членами одного семейства; 20% - идентичность аминокислотной последовательности между семействами.

Члены этого семейства максимально активны при рН, характерном для среды, в которой они функционируют, в области рН 7,0, а оптимум рН КПА3 до настоящего времени ещё не описан [4-8].

В отличие от членов семейства КПА/В, члены другого семейства КPN/E функционируют при различных рН [10-13].

В отличие от А/В-подобных карбоксипептидаз, ферменты семейства N/E, синтезируются сразу в активной форме и не требуют предварительного протеолиза эндопептидазами для своей активации.

Основываясь на исследованиях кристаллической структуры карбоксипептидазы D [14] и других членов семейства N/E, показано, что эти карбоксипептидазы имеют дополнительную область сворачивания, наподобие обнаруженной у транстиретина, которая состоит из 80 аминокислотных остатков [15]. Роль этого транстиретин-подобного домена до сих пор не исследована, но некоторые авторы предполагают, что этот домен участвует в регуляции конформации карбоксипептидазного домена и соответственно – его ферментативной активности [3].

Карбоксипептидаза А (КФ 3.4.2.1) играет важную роль в жизнедеятельности организмов. Установлено, что КПА участвует в клеточном катаболизме нормальных и аномальных белков, токсинов, в регуляции метаболизма клеток; в ограниченном протеолизе молекул предшественников биологически-активных пептидов и полипептидов; в активации проферментов и других эффекторов белковой природы.

Специфическая роль карбоксипептидазы заключается в деградации специфического мембранно-связанного рецептора I kappa B-beta, активации фактора NF-kappa B и активации синтеза макрофагами специфического белка - фактора некроза опухоли (TNF-alpha) [16].

Некоторые исследователи считают, что карбоксипептидаза А принимает участие в дифференцировке фибробластов [17], индуцирует дифференцировку пролиферирующих клеток [18] и дифференцировку мукозных клеток в серозные [19].

Повышение активности карбоксипептидазы А было установлено в экспериментах при трансплантации эпителиальной ацинарной карциномы поджелудочной железы у крыс [20], при экспериментальной глюкокортикостероидной миопатии у кроликов [21], а также в клетках поджелудочной железы крупного рогатого скота при вирус-индуцированном диабете [22]. В исследованиях с перевиваемой опухолью Кирстена у мышей было установлено значительное повышение активности карбоксипептидазы А, однако выделенный фермент по аминокислотному составу N-терминальной части не отличался от аналогичного фермента перитонеальных клеток. Авторы установили, что обе карбоксипептидазы кодируются одним и тем же, ранее не идентифицированным геном, а высокая активность фермента опухоли обусловлена экспрессией этого гена [23, 24].

D'ambrosio с соавторами, в исследованиях на пациентах с миелопролиферативным и миелодиспластическим синдромами, связанными с патологией клеток костного мозга, обнаружили значительное увеличение активности протеолитических ферментов и экспрессию 10 генов, кодирующих эти ферменты. Было установлено, что 3 из этих 10 генов ответственны за синтез карбоксипептидазы А, альфа- и бета-триптазы, и эти гены было предложено использовать в качестве молекулярных маркеров данных патологий [25]. Значительное увеличение активности фермента в сыворотке крови было обнаружено у пациентов с раком легкого [26].

Некоторые исследователи отмечают антиканцерогенное действие карбоксипептидазы А. Так, было установлено, что карбоксипептидаза А индуцирует дифференцировку пролиферирующих клеток при экспериментальной эритролейкемии у мышей [18]. Другие авторы обнаружили высокую активность карбоксипептидазы А в основных клетках костной ткани перевиваемой опухоли мышей, и данный фермент был предложен ими в качестве маркера дифференцировки [27].

В культуре клеток андроген-независимого рака простаты обнаружено гиперацетилирующее действие карбоксипептидазы А на гистоны [3]. Kayashima с соавторами установили, что карбоксипептидаза А4 (КПА4) не является результатом процесса мутации гена карбоксипептидазы А и также обладает гиперацетилирующим действием. Ген, кодирующий данный фермент, расположен в локусе 7q32, и данный фермент был предложен в качестве маркера этого вида опухоли. Фермент, кодируемый этим геном, был обнаружен также в эмбриональной ткани сердца, легкого, печени, кишечника, почек, надпочечников и нервной системы, но отсутствовал в ткани эмбрионального мозга [28].

В наших исследованиях изучение функционирования карбоксипептидазы А при различных видах злокачественных опухолей репродуктивной системы женщин показало увеличение активности исследуемого фермента в тканях доброкачественных новообразований тела матки [29], молочной железы [30] и

яичника [31]. Активность фермента изменялась в зависимости от пролиферативного потенциала опухолевых клеток миометрия, эндометрия и молочной железы. Установлено, что злокачественный процесс в тканях гормон-зависимых опухолей яичника и молочной железы - характеризуется изменением активности карбоксипептидазы А, которая обратно пропорциональна степени дифференцировки опухолевых клеток. В то же время, в ткани злокачественной опухоли эндометрия изменение активности фермента прямо пропорционально степени дифференцировки опухолевых клеток. Повышение активности карбоксипептидазы А у женщин с онкопатологией репродуктивных органов в перименопаузальный период сопровождалось усилением катаболизма белков [29-31]. По данным гель-хроматографии, молекулярные массы гомогенных препаратов карбоксипептидазы А, выделенных из немалигнизированной ткани яичника, доброкачественной опухоли яичника – цистаденомы и злокачественной опухоли яичника – аденокарциномы, - составляли: 36984,69 Да, 34116,38 Да и 32766,42 Да соответственно. Результаты аминокислотного анализа выделенных препаратов карбоксипептидазы А показали снижение количества лизина, аргинина, фенилаланина, лейцина, глутаминовой кислоты и изолейцина и увеличение количества серина и треонина по мере усиления процесса малигнизации. По мере усиления процесса малигнизации было установлено снижение K_m карбоксипептидазы А с 0,46 мМ до 0,16 мМ, что свидетельствует о возрастании сродства к субстрату у фермента, выделенного из ткани доброкачественной и злокачественной опухолей.

Карбоксипептидаза В (КФ 3.4.12A.1) Исследования активности карбоксипептидазы В в сыворотке и тканях при различных патологических состояниях организма были начаты в конце 80-х годов прошлого века после разработки специфических методов определения данного фермента. Большинство исследований посвящено изучению активности карбоксипептидазы В при патологиях печени и желудочно-кишечного тракта.

Так, при развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе было установлено повышение активности карбоксипептидазы В как в соке поджелудочной железы, так и в сыворотке крови больных [32]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, которые также установили, что повышение в 8,0 раз активности карбоксипептидазы В в сыворотке крови пациентов с хроническим панкреатитом сопровождается в основном увеличением содержания прокарбоксипептидазы В [33]. Полученные результаты позволили авторам этих исследований рекомендовать метод определения активности карбоксипептидазы В в сыворотке крови для диагностики и прогнозирования панкреатических некрозов.

В наших исследованиях было показано, что при наличии в тканях тела матки (эндометрии или миометрии) гиперпластических процессов активность карбоксипептидазы В увеличивалась в 1,5–2,5 раза, по сравнению с тканью без новообразований и это увеличение было прямо пропорциональным пролиферативному потенциалу клеток. В образцах аденокарциномы эндометрия различной степени дифференцировки активность карбоксипептидазы В снижалась по мере снижения степени дифференцировки опухолевых клеток [29].

Карбоксипептидаза Е/Н (КФ 3.4.17.10). Фермент обладает выраженной специфичностью в отношении к С-концевым остаткам основных аминокислот [34] и не расщепляет пептиды с пролином в предпоследнем положении [35]. Установлено, что очищенный фермент из инсулиномы крысы и гепатомы человека отщепляет основные аминокислоты из С-терминального конца проинсулина, но не действует на зрелую форму гормона [36].

Свободная и мембраносвязанные формы фермента из инсулиномы крысы и гепатомы человека не отличаются между собой по физико-химическим и биохимическим свойствам, но отличаются от карбоксипептидазы Е надпочечников и гипофиза быка [36]. Фермент, выделенный из карциномы печени человека,

по структуре и наличию цинка подобен карбоксипептидазе Е/Н поджелудочной железы быка и крысы [37], а фермент из гепатомы человека – ферменту гипофиза быка [38]. Карбоксипептидаза Е, выделенная из мозга человека, на 79% идентична карбоксипептидазе Е мозга крысы [39]. В 1998 г. North и Du установили, что карбоксипептидаза Е является ключевым ферментом, вовлеченным в активацию предшественника вазопрессина в клеточной линии NCI H82 мелкоклеточной карциноидной опухоли лёгкого человека, и что этот фермент не отличается от фермента, функционирующего в непатологической клетке [40]. Основываясь на широкой распространенности карбоксипептидазы Е/Н в нейроэндокринной системе, Fricker предложил гипотезу об участии этого фермента в биосинтезе большинства нейроэндокринных гормонов [41], которая в дальнейшем подтвердилась многими исследователями [39, 42]. Эта гипотеза получила подтверждение в исследованиях на мутантных мышах, с пониженной активностью карбоксипептидазы из-за точечной мутации кодирующего гена [43]. Эта мутация связана с заменой серина в положении 202 на пролин, что приводит к потере ферментативной активности. Замена серина 202 на фенилаланин также приводит к потере ферментативной активности, в то время как наличие аланина или глутамата в положении 202 не влияет на активность мутантной карбоксипептидазы Е [44].

Активность карбоксипептидазы Е снижается в 30-50 раз как в неизмененных астроцитах, так и в клетках глиомы С6 под действием S-нитрозо-N-ацетилпенициллина за счет уменьшения уровня мРНК, что предполагает регуляцию активности фермента на уровне транскрипции [45]. Обработка секретирующей пролактин клеточной линии GH4C1 гипофиза крыс эстрадиолом, инсулином и эпидермальным фактором роста приводит к 2-кратному увеличению активности внутриклеточной карбоксипептидазы Е/Н (по отношению к контролю), на фоне незначительного увеличения (на 10%) количества мРНК [46]. Однако, исследование инсулиномы человека, сопровождающейся эндогенной гиперинсулинемией, показало, что увеличение количества олигопептида коррелирует с высоким содержанием мРНК карбоксипептидазы Е [47]. В то же время, радиоиммунологические исследования показали, что наличие гипофизарных дисфункций или клинически нефункционирующих гипофизарных макроаденом не сопровождается ожидаемым усилением активности карбоксипептидазы Е или увеличением количества её мРНК [48].

Исследования на линиях крыс с эстроген чувствительными F344 и эстроген устойчивыми Sprague-Dawley (SD) F344 гипофизарными опухолями показали, что диэтилstilбэстрол не влияет на синтез мРНК карбоксипептидазы Е у эстроген-устойчивых крыс и приводит к снижению уровня мРНК фермента у эстроген-чувствительных крыс после 2-4 недель обработки эстрогеном, что предполагает дифференциальную регуляцию фермента на посттрансляционном уровне [49].

Высокая активность фермента была обнаружена в метастазах карциномы печени человека [37], а в ткани гепатомы Hep G-2 активность фермента была в 2-3 раза выше, чем в нормальной ткани печени [38].

Основываясь на результатах ПЦР-анализа карциноидных (малых по размеру) и нейроэндокринных (больших по размеру) опухолей лёгких, He с соавторами [50], предложили использовать карбоксипептидазу Е в качестве молекулярного маркера заболевания и для дифференциальной диагностики гистологически трудно диагностируемых опухолей лёгких. Анализ выживания по Kaplan-Meier показал, что наличие карбоксипептидазы Е является хорошим прогностическим фактором и следовательно карбоксипептидаза Е может быть использована в качестве биомаркера [50].

Методами Вестерн-блоттинга и ПЦР-анализа установлено, что экспрессия вазопрессина в клеточной линии рака молочной железы ZR-75-1 человека сопровождается увеличением мРНК карбоксипептидазы Е [51].

Ген, кодирующий данный фермент, расположен в 4 хромосоме в локусе 4q32.3.

Карбоксипептидаза N (КФ 3.4.17.3) – (аргинин-карбоксипептидаза, кининаза I) - катализирует отщепление L-аргинина от пептидов [52].

Внутриклеточная карбоксипептидаза N участвует в межклеточном взаимодействии, преобразовывая рецепторы брадикинина B2 в рецепторы B1, как в нормальных [53-57], так и в индуцируемых NO условиях [52]; в регуляции аннексин-стимулируемой активации профибринолизина [58]; в вазодилатации и сосудистой проходимости слизистой дыхательных органов, при аллергических и неаллергических воспалениях носоглотки [59, 60]; в посттрансляционных преобразованиях изоформ креатинкиназы при патологиях сердца [61-65]; в снижении эффекта сцепления профибринолизина с клетками, а следовательно, в регуляции процесса фибринолиза [66]. Высокая активность карбоксипептидазы N установлена в тканях коры почек, немалигнизированной простаты, гиперпластической простаты и аденокарциномы простаты, однако она была значительно ниже, чем в плазме крови исследованных пациентов [67].

Карбоксипептидаза M (КФ 3.4.17.12) - внеклеточный мембраносвязанный гликозил-фосфатидил-инозитол гликопротеин, относящийся к подсемейству KPN/E карбоксипептидаз, который отщепляет C-терминальные остатки основных аминокислот лизина и аргинина от пептидов и белков при нейтральном pH [68-73].

Карбоксипептидаза M, также как карбоксипептидазы, осуществляющие преобразование предшественников нейропептидов, участвует в посттрансляционной модификации пептидных гормонов, но в отличие от карбоксипептидазы E является экстрацеллюлярной.

Некоторые авторы отмечают положительную корреляцию между активностью мембраносвязанной формы фермента и степенью дифференцировки клеток трофобластов [74, 75], фибробластов [76], макрофагов [77-80] и пневмоцитов человека [80, 81].

Главной функцией карбоксипептидазы M является инактивация или специфическая модификация вазоактивных гормонов: кининов и анафилатоксинов C3a, C4a и C5a [78-80, 82].

В 2006 г. Craveiro с соавторами установили участие карбоксипептидазы M в развитии различных физиологических и патологических процессов [68]. В нормально функционирующей ткани установлена прямо пропорциональная зависимость между степенью дифференцировки клеток, например: пневмоцитов [81], макрофагов [83-85], трофобластов [74, 75], лейкоцитов [86], гранулоцитов и моноцитов [86] и активностью карбоксипептидазы M, что позволило использовать данный фермент в качестве биохимического маркера процесса дифференцировки клеток [80]. Однако, с развитием патологических процессов, особенно таких, как онкопатология, это взаимоотношение нарушается. Так, было установлено, что применение специфических ингибиторов фермента в эксперименте, вызывает повышение агрессивности и злокачественности клеточной линии хориокарциномы человека [74].

Kuebler с соавторами, исследуя воздействие чрезвычайно агрессивных видов опухолей на активацию и дифференцировку макрофагов, предложили использовать снижение активности карбоксипептидазы M, как биохимический маркер дифференцировки макрофагов [83, 85]. Пониженная активность фермента была обнаружена также в незрелых лимфоцитах и в клеточной линии острой лимфобластомы человека [86].

Карбоксипептидаза D (КФ 3.4.16.6, КФ 3.4.12.1, КФ 3.4.16.1, КФ 3.4.21.13, синонимы: карбоксипептидаза Kex1, сериновая карбоксипептидаза II злаковых, КП-М II.1, КП-М II.2, КП-М II.3, КП-W II, КП-WII, CPD, CPDW-II) является мембранным гликопротеином, который отщепляет C-терминальные остатки основных аминокислот от белков и пептидов в диапазоне pH 5,5-6,5 [87-94].

Карбоксипептидаза D достаточно широко распространена в органах и тканях многих млекопитающих. Например, в органах крысы мРНК фермента больше

всего представлена в гиппокампе, обонятельной луковице, промежуточном гипофизе, спинном мозге, атриуме сердца, кишечнике, яйцках и яйчниках [93].

Молекулярная масса фермента, выделенного из различных источников, находится в пределах 180 кДа. Так, например, карбоксипептидаза D гемопоетических клеток крысы, клеточной линии Т-лимфомы mEL4 и 7 клеточных линий рака молочной железы имеет молекулярную массу 180 кДа и 2 оптимума pH: 5,6 и 6,5-7,0 [95]. Следует отметить, что фермент, выделенный из трансформированных клеток, обычно имеет молекулярную массу меньше, чем фермент из нормальных клеток. Так, изоформа-N карбоксипептидазы D, выделенная из клеточной линии миеломы человека K562a, Т-лимфомы Nb2 крысы, Т-клеток линии CTLL-2 крысы и Т-лимфомы Jurkat, имеет молекулярную массу 160 кДа и оптимум pH при 5,6 [95].

В клеточной линии Nb2-11C и линии Nb2 лимфомы крыс была обнаружена индуцируемая интерлейкином изоформа карбоксипептидазы D-N, которая на 99% была идентична карбоксипептидазе D крысы [96]. ПЦР-анализ показал, что изоформа фермента D-N распространена в клеточных линиях Nb2-11C и Nb2, но отсутствует в мозге и легких крысы и, наоборот, карбоксипептидаза D с молекулярной массой 180 кДа отсутствует в клеточной линии лимфомы, но присутствует в мозге и легком крысы. Авторами также было установлено, что карбоксипептидаза присутствует в ткани печени самок крыс, но отсутствует у самцов. На основании этого было предложена гипотеза об эстрогенной регуляции синтеза фермента, которая подтвердилась в эксперименте на клеточных линиях рака молочной железы MCF 7.

Карбоксипептидаза D играет важную роль в преобразовании предшественников пептидных гормонов не только в нормальных клетках, но также и в клетках новообразований, например, клетках аденогипофиза, в которых активность фермента значительно увеличена [97].

Высокая активность карбоксипептидазы D установлена в клеточных линиях гепатомы человека HepG2 [89, 91] и моноцитов человека THP-1 [89] на фоне увеличения содержания мРНК.

Установлены высокие уровни мРНК карбоксипептидазы D в тканях человека: плаценте и поджелудочной железе и низкие - в скелетной мускулатуре и в сердце [91]. В отличие от результатов, полученных на клеточных линиях опухолей гипофиза, уровень мРНК фермента в клеточных линиях карциномы кишечника HT-29 и меланомы кожи был значительно ниже, чем в нетрансформированных клетках этих органов [91].

Ген карбоксипептидазы D человека содержит приблизительно 88,3 т.п.о. геномной последовательности, включает 21 экзон и 21 интрон [89] и локализован в центрометрической области 17 хромосомы 17p11.1-q11.1/IL2 [98, 99].

Карбоксипептидаза U (EC 3.4.17.20), именуемая еще TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, карбоксипептидаза R, карбоксипептидаза В плазмы), - новый, недавно открытый член семейства металлокарбоксипептидаз, который обнаружен в виде зимогена в плазме человека [100-107].

Как было установлено в исследованиях Stromqvist с соавторами, фермент активируется в процессе коагуляции из проформы под действием тромбина и является одним из необходимых компонентов системы фибринолиза [100-102, 106, 108, 109].

Полный ген TAFI содержит 11 экзонов и охватывает приблизительно 48 т.п.о. геномной ДНК. Положения границ интрона/экзона совпадают между генами TAFI, панкреатической карбоксипептидазы A1, A2, В крысы и карбоксипептидазы М человека, что указывает на наличие общего гена предшественника для этих ферментов [102, 110]. Однако размеры интрона у этих генов значительно отличаются.

Было установлено, что наблюдаемый у раковых больных [111] и у больных с хронической недостаточностью почек или нефротическим синдромом тромбоз обусловлен повышенной активностью карбоксипептидазы R/U [112].

Карбоксипептидаза Z (СПЗ, СРЗ) - цинк-зависимый фермент, функционирующий при нейтральном pH, биологическая функция которого практически неизвестна [113-115].

Этот фермент отщепляет остатки аргинина с С-терминального конца синтетических субстратов, также как и многие другие члены семейства регуляторных карбоксипептидаз. Однако, в отличие от других карбоксипептидаз этого семейства, СПЗ распространена в основном в межклеточном матриксе и выполняет регуляторную функцию на этапах раннего эмбриогенеза [3, 114, 116].

Фермент участвует в сигналинге Wnt как в нормальных [113, 116], так и в патологических клетках [117].

Карбоксипептидаза Z играет важную роль в преобразовании предшественников пептидных гормонов в нормальных и опухолевых клетках гипофиза [118].

В организме крысы высокие уровни мРНК фермента обнаружены в плаценте, клеточных линиях надпочечников PC 12, клеточной линии печени BRL3A и незначительные - в мозге, лёгком, тимусе и почках [116].

Как показали исследования, фермент связан с внеклеточным матриксом и обнаружен в клеточных культурах, в клеточных линиях гипофиза мыши, клеточной линии феохромоцитомы PC 12 крысы, в человеческой плаценте и в клетках амниона [115].

Как было показано во многих исследованиях, высокая активность фермента характерна практически для всех опухолей различной локализации. Например, высокая активность карбоксипептидазы Z была установлена в межклеточном матриксе аденокарцином кишечника человека [115], а также в клетках аденом гипофиза, ответственных за синтез лютеин/фолликулостимулирующего гормона [118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, анализ данных литературы и наших исследований свидетельствует о том, что канцерогенез, вне зависимости от места локализации и вида опухоли, сопровождается повышением активности всех известных форм карбоксипептидаз.

В ряде случаев ингибирование этих ферментов коррелировало с ускоренным развитием опухоли и повышением её злокачественности.

Эти обстоятельства дают возможность сделать предположение о том, что при возникновении и на начальных стадиях развития некоторых новообразований усиленный синтез металлокарбоксипептидаз может являться защитным механизмом клеток, направленным на сдерживание развития опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колодзейская М.В., Пилявская А.С. (1982) Пептидазы. Киев: Наук. Думка, 176 с.
2. Huang H., Reed C.P., Zhang J. S., Shridhar V., Wang L., Smith D.I. (1999) Cancer Res., 2981–2988.
3. Reznik S.E., Fricke L.D. (2001) Cell. Mol. Life. Sci., **52**, 1790-1804.
4. Auld D.S. (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1321–1326.
5. Auld D.S. (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1326–1328.
6. Hendriks D.F. (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1328–1330.
7. Springman E.B. (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1330–1333.
8. Aviles F.X., Vendrell J. (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1333–1335.
9. San Segundo B., Martinez M.C., Vilanova M., Cuchillo C.M., Aviles F.X. (1982) Biochim. Biophys. Acta, **707**, 74–80.

10. *Fricker L.D.* (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1341–1344.
11. *Fricker L.D.* (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1349–1351.
12. *Skidgel R.A., Erdos E.G.* (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1344–1347.
13. *Skidgel R.A.* (1998) In: Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press, London, 1347–1349.
14. *Gomis-Ruth F.X., Companys V., Qian Y., Fricker L.D., Vendrell J., Aviles F.X.* (1999) EMBO J, **18**, 5817–5826.
15. *Aloy P., Vendrell J., Aviles F.X., Fricker L.D.* (2001) J. Biol. Chem., **276**, 16177–16184.
16. *Jaffray C., Mendez C., Denham W., Carter G., Norman J.* (2000) J. Gastrointest. Surg., **4**, 370–377.
17. *Gurish M.F., Austen K.F.* (1989) Ciba Found Symp., **147**, 36–45.
18. *Scher W., Scher B.W., Waxman S.* (1983) Exp. Hematol., **6**, 490–498.
19. *Serafin W.E., Dayton E.T., Gravalles P.M., Austen K.F., Stevens R.L.* (1987) J. Immunol., **139**, 3771–3776.
20. *Hansen L.J., Mangkornkanok/Mark M., Reddy J.K.* (1981) J. Histochem. Cytochem., **29**, 309–313.
21. *Sohar I., Nagy I., Heiner I., Kovacs I., Cuba F.* (1982) Acta Physiol. Sci. Hung., **60**, 43–51.
22. *Bendayan M., Ito S., Manocchio I.* (1982) Diabetologia, **23**, 65–68.
23. *Reynolds D.S., Stevens R.L., Gurley D.S., Lane W.S., Austen K.F., Serafin W.E.* (1989) J. Biol. Chem., **264**, 20094–20099.
24. *Reynolds D.S., Stevens R.L., Lane W.S., Carr M.H., Austen K.F., Serafin W.E.* (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **87**, 3230–3234.
25. *D'ambrosio C., Akin C., Wu Y., Magnusson M.K., Metcalfe D.D.* (2003) J. Allergy. Clin. Immunol., **112**, 1162–1170.
26. *Hashizume S., Mochizuki K., Kamei M., Kuroda K., Kato M., Sato S., Yasumoto K., Nakahashi H., Tsuchimoto K., Muraoka M.* (1991) Hum. Antibodies Hybridomas, **2**, 51–56.
27. *Lunderius C., Xiang Z., Nilsson G., Hellman L.* (2000) Eur. J. Immunol., **30**, 3396–3402.
28. *Kayashima T., Yamasaki K., Yamada T., Sakai H., Miwa N., Ohta T., Yoshiura K., Matsumoto N., Nakane Y., Kanetake H., Ishino F., Niikawa N., Kishino T.* (2003) Hum. Genet., **112**, 220–226.
29. *Вовчук І.Л., Чернадчук С.С., Блохін Ю.В., Раздражнюк Г.С.* (2004) Вісник ОНУ, **9**(1), 25–33.
30. *Вовчук І.Л., Чернадчук С.С., Мортук Н.В., Філіпцова К.А., Каланча С.І., Буюклі Л.В.* (2004) Вісник ОНУ, **9**(5), 29–37.
31. *Вовчук І.Л.* (2005) Вісник ОНУ, **10**(5), 36–42.
32. *Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Barbieri A.R., Plate L.* (2000) J.O.P., **1**, 56–68.
33. *Muller C.A., Apperlos S., Unk W., Bucliler M.W., Borgstrom A.* (2002) Gast., **51**, 229–235.
34. *Zhou A., Webb G., Zhu X., Fricker L.D.* (1999) J. Biol. Chem., **274**, 20745–20748.
35. *Smyth D.G., Maruthainar K., Darby N.J., Fricker L.D.J.* (1989) J. Neurochem., **53**, 489–493.
36. *Davidson H.W., Hutton J.C.* (1987) Biochem. J., **245**, 575–582.
37. *Hook V.Y., Affolter H.U.* (1988) FEBS Lett., **238**, 338–342.
38. *Grimwood B.G., Plummer T.H. Jr., Tarentino A.L.* (1989) J. Biol. Chem., **264**, 15662–15667.
39. *Manser E., Fernandez D., Loo L., Goh P.Y., Monfries C., Hall C., Lim L.* (1990) Biochem. J., **267**, 517–525.
40. *North W.G., Du J.* (1998) Peptides, **19**, 1743–1747.

41. *Fricker L.D.* (1988) *Ann. Rev. Physiol.*, **50**, 309-321.
42. *Fan X., Olson S.J., Blevins L.S., Allen G.S., Johnson M.D.* (2002) *J. Histochem. Cytochem.*, **50**, 1509-1516.
43. *Naggert J. K., Fricker L. D., Varlamov O., Nishina P.M., Rouille Y., Steiner D.F.* (1995) *Nat. Genet.*, **10**, 135-142.
44. *Varlamov O., Leiter E.H., Fricker L.* (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 13981-13986.
45. *Devi L., Petanceska S., Liu R., Arbabha B., Bansinath M., Garg U.* (1994) *J. Neurochem.*, **62**, 2387-2393.
46. *Thiele E.A., Eipper B.A.* (1990) *Endocrinology*, **126**, 809-817.
47. *Wang X.C., Xu S.Y., Wu X.Y., Song H.D., Mao Y.F., Fan H.Y., Yu F., Mou B., Gu Y.Y., Xu L.Q., Zhou X.O., Chen Z., Chen J.L., Hu R.M.* (2004) *Endocr. Relat. Cancer*, **11**, 295-303.
48. *Tatsumi K.I., Tanaka S., Takano T., Tahara S., Murakami Y., Takao T., Hashimoto K., Kato Y., Teramoto A., Amino N.* (2003) *Endocrine*, **22**, 335-340.
49. *Gregg D., Goedken E., Gaikin M., Wendell D., Gorski J.* (1996) *Mol. Cell. Endocrinol.*, **117**, 219-225.
50. *He P., Varticovski L., Bowman E.D., Fukuoka J., Welsh J., Miura K., Jen J., Gabrielson E., Brambilla E., Travis W.D., Harris C.C.* (2004) *Hum. Pathol.*, **35**, 1196-1209.
51. *Du J., Keegan B.P., North W.G.* (2001) *Cancer Lett.*, **165**, 211-218.
52. *Sangsree S., Brovkovich V., Minshall R.D., Skidgel R.A.* (2003) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**, 1959-1968.
53. *Herren T., Swaisgood C., Plow E.F.* (2003) *Front. Biosci.*, **1**, 1-8.
54. *Todorov A.G., Andrade D., Pesquero J.B., Araujo R.C., Bader M., Stewart J., Gera L., Muller-Esterl W., Morandi V., Goldenberg R.C., Neto H.C., Scharfstein J.* (2003) *FASEB J.*, **17**, 73-75.
55. *Erdos E.G., Marcic B.M.* (2001) *Biol. Chem.*, **382**, 43-47.
56. *Bhoola K.D., Figueroa C.D., Worthy K.* (1992) *Pharmacol. Rev.*, **44**, 1-80.
57. *Skidgel R.A., Tan F.* (1992) *Agents Actions Suppl.*, **38**, 359-367.
58. *Fogg D.K., Bridges D.E., Cheung K.K., Kassam G., Filipenko N.R., Choi K.S., Fitzpatrick S.L., Nesheim M., Waisman D.M.* (2002) *Biochemistry*, **141**, 4953-4961.
59. *Ohkubo K., Baraniuk J.N., Merida M., Hausfeld J.N., Okada H., Kaliner M.A.* (1995) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **96**, 924-931.
60. *Proud D., Baumgarten C.R., Naclerio R.M., Ward P.E.* (1987) *J. Immunol.*, **138**, 428-434.
61. *Binbrek A., Rao N., Absher P.M., Van de Werf F., Sobel B.E.* (2000) *Coron. Artery Dis.*, **11**, 429-435.
62. *Panteghini M., Bonora R., Pagani F.* (1994) *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **32**, 383-389.
63. *Abendschein D.R.* (1990) *Clin. Biochem.*, **23**, 399-407.
64. *Delanghe J.R., De Buyzere M.L., De Scheerder I.K., Van Rostenberghe H.L., Faust U., Rodenbach J.M., Kruse-Jarres J.D., Wieme R.J.* (1990) *Clin. Chim. Acta.*, **187**, 115-124.
65. *Suzuki T., Shiraishi T., Tomita K., Totani M., Murachi T.* (1990) *Clin. Chem.*, **36**, 153-156.
66. *Redlitz A., Tan A.K., Eaton D.L., Plow E.F.* (1995) *J. Clin. Invest.*, **96**, 2534-2538.
67. *Hendriks D., Scharpe S., Van Camp K., van Sande M.* (1987) *Urol. Int.*, **42**, 94-95.
68. *Craveiro R.B., Ramalho J.D., Chagas J.R., Wang P.H., Casarini D., Pesquero J.L., Araujo R.C., Pesquero J.B.* (2006) *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **39**, 211-217.
69. *Reverter D., Maskos K., Tan F., Skidgel R.A., Bode W.* (2004) *J. Mol. Biol.*, **338**, 257-269.
70. *Hadkar V., Sangsree S., Vogel S.M., Brovkovich V., Skidgel R.A.* (2004) *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **287**, 35-45.
71. *Fujiwara H., Imai K., Inoue T., Maeda M., Fujii S.* (1999) *Endocr. J.*, **46**, 11-25.
72. *Michel B., Igic R., Leray V., Deddish P.A., Erdos E.G.* (1996) *Circ. Res.*, **78**, 635-642.

73. Dragovic T., Schraufnagel D.E., Becker R.P., Sekosan M., Votta-Velis E.G., Erdos E.G. (1995) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **152**, 760-764.
74. Fujiwara H., Higuchi T., Sato Y., Nishioka Y., Zeng B.X., Yoshioka S., Tatsumi K., Ueda M., Maeda M. (2005) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1751**, 26-32.
75. Nishioka Y., Higuchi T., Sato Y., Yoshioka S., Tatsumi K., Fujiwara H., Fujii S. (2003) *Mol. Hum. Reprod.*, **9**, 799-806.
76. Galibert L., Burdin N., de Saint-Vis B., Garrone P., Van Kooten C., Banchereau J., Rousset F. (1996) *J. Exp. Med.*, **183**, 77-85.
77. Gottfried E., Faust S., Fritsche J., Kunz-Schughart L.A., Andreesen R., Miyake K., Kreutz M. (2003) *Immunobiology*, **207**, 351-359.
78. Rehli M., Krause S.W., Andreesen R. (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **477**, 205-216.
79. Krause S.W., Rehli M., Andreesen R. (1998) *Immunol. Rev.*, **161**, 119-127.
80. Nagae A., Abe M., Becker R.P., Deddish P.A., Skidgel R.A., Erdos E.G. (2003) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **9**, 221-229.
81. Nowak K., Kamler M., Bock M., Motsch J., Hagl S., Jakob H., Gebhard M.M. (2002) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**, 216-220.
82. Skidgel R.A. (1992) *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**, 4-9.
83. Kuebler J.F., Schremmer-Danninger E., Bhoola K.D., Roscher A.A., Messmer K., Hoffmann T.F. (2003) *Biol. Chem.*, **384**, 1311-1319.
84. Scheuerer B., Ernst M., Durrbaum-Landmann I., Fleischer J., Grage-Griebenow E., Brandt E., Flad H.D., Petersen F. (2000) *Blood*, **95**, 1158-1166.
85. Konur A., Kreutz M., Knuchel R., Krause S.W., Andreesen R. (1996) *Int. J. Cancer*, **66**, 645-652.
86. de Saint-Vis B., Cupillard L., Pandrau-Garcia D., Ho S., Renard N., Grouard G., Duvert V., Thomas X., Galizzi J.P., Banchereau J. (1995) *Blood*, **86**, 1098-1105.
87. Harasaki K., Lubben N.B., Harbour M., Taylor M.J., Robinson M.S. (2005) *Traffic*, **6**, 1014-1026.
88. Sangsree S., Brovkovich V., Minshall R.D., Skidgel R.A. (2003) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **284**, 1959-1968.
89. Timblin B., Rehli M., Skidgel R.A. (2002) *Int. Immunopharmacol.*, **2**, 1907-1917.
90. Varlamov O., Wu F., Shields D., Fricker L.D. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 14040-14045.
91. Tan F., Rehli M., Krause S.W., Skidgel R.A. (1997) *Biochem. J.*, **327**, 81-87.
92. Kalinina E., Varlamov O., Fricker L.D. (2002) *J. Cell Biochem.*, **85**, 101-111.
93. Xin X., Varlamov O., Day R., Dong W., Bridgett M.M., Leiter E.H., Fricker L.D. (1997) *DNA Cell Biol.*, **16**, 897-909.
94. Dalle Ore F., Ajandouz E.H., Giardina T., Puigserver A. (1999) *Biochim. Biophys. Acta*, **1421**, 234-248.
95. O'Malley P.G., Sangster S.M., Abdelmagid S.A., Bearne S.L., Too C.K. (2005) *Biochem. J.*, **390**, 665-673.
96. Too C.K., Vickaryous N., Boudreau R.T., Sangster S.M. (2001) *Endocrinology*, **142**, 1357-1367.
97. Fan X., Olson S.J., Johnson M.D. (2001) *J. Histochem. Cytochem.*, **49**, 783-790.
98. Riley D.A., Tan F., Miletich D.J., Skidgel R.A. (1998) *Genomics*, **50**, 105-108.
99. Ishikawa T., Murakami K., Kido Y., Ohnishi S., Yazaki Y., Harada F., Kuroki K. (1998) *Gene*, **215**, 361-370.
100. Stromqvist M., Hansson L., Andersson J.O., Johansson T., Edlund M., Enoksson M., Goossens F., Scharpe S., Hendriks D. (2004) *Clin. Chim. Acta*, **347**, 49-59.
101. Schatteman K.A., Goossens F.J., Scharpe S.S., Hendriks D.F. (1999) *Thromb. Haemost.*, **82**, 1718-1721.
102. Boffa M.B., Reid T.S., Joo E., Nesheim M.E., Koschinsky M.L. (1999) *Biochemistry*, **38**, 6547-6558.
103. Marx P.F. (2004) *Curr. Med. Chem.*, **11**, 2335-2348.
104. Suzuki K., Muto Y., Fushihara K., Kanemoto K., Iida H., Sato E., Kikuchi C., Matsushima T., Kato E., Nomoto M., Yoshioka S., Ishii H. (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309**, 607-615.

КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

105. Bouma B.N., Meijers J.C. (2003) *J. Thromb. Haemost.*, **1**, 1566-1574.
106. Watanabe R. (2001) *Immunol. Rev.*, **180**, 162-167.
107. Wang W., Boffa M.B., Bajzar L., Walker J.B., Nesheim M.E. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 27176-27181.
108. Bertina R.M., van Tilburg N.H., Haverkate F., Bouma B.N., von dem Borne P.A., Meijers J.C., Campbell W., Eaton D., Hendriks D.F., Willemse J.L. (2006) *J. Thromb. Haemost.*, **4**, 256-257.
109. Cruden N.L., Lawes L., Masson P., Robinson S.D., Ludlam C.A., Newby D.E. (2005) *J. Thromb. Haemost.*, **3**, 2351-2353.
110. Вернигора А.Н., Генгин М.Т. (1998) *Укр. биохим. журн.*, **70**, 16-24.
111. Tobu M., Iqbal O., Fareed D., Chatha M., Hoppensteadt D., Bansal V., Fareed J. (2004) *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, **10**, 225-232.
112. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M. (2002) *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **13**, 615-621.
113. Moeller C., Swindell E.C., Kispert A., Eichele G. (2003) *Development*, **130**, 5103-5111.
114. Novikova E.G., Fricker L.D. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **256**, 564-568.
115. Novikova E.G., Reznik S.E., Varlamov O., Fricker L.D. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 4865-4870.
116. Xin X., Day R., Dong W., Lei Y., Fricker L.D. (1998) *DNA Cell Biol.*, **17**, 311-319.
117. Genter M.B., Burman D.M., Vijayakumar S., Ebert C.L., Aronow B.J. (2002) *Physiol. Genomics*, **12**, 35-45.
118. Fan X., Olson S.J., Blevins L.S., Allen G.S., Johnson M.D. (2002) *J. Histochem. Cytochem.*, **50**, 1509-1516.

Поступила: 11. 10. 2006.

ROLE OF CARBOXYPEPTIDASES IN CARCINOGENESIS

I.L. Vovchuk, S.A. Petrov

I.I. Mechnikov Odessa National University, Shampansky ul., 2, Odessa, 65058 Ukraine;
tel.: (0482) 68-78-75; e-mail: ilvov@mail.ru

The literature and our experimental data about the role of carboxypeptidases in carcinogenesis have been reviewed. Activity of all groups of the enzymes increases under development of different tumors. In some cases it is possible to suppose existence of protective role of these enzymes which is directed to inhibition of tumor development.

Key words: carboxypeptidases, carcinogenesis.