

## ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

### ЦИСТЕИНОВЫЕ КАТЕПСИНЫ: СТРОЕНИЕ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И РОЛЬ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

*Т.А. Гуреева, О.С. Тимошенко, Е.В. Кузавская, Н.И. Соловьева\**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; \*эл. почта: niisolov@mail.ru

Цистеиновые катепсины (Цк) относятся к самому многочисленному семейству цистеиновых протеиназ. Большинство Цк являются эндопептидазами, некоторые из них обладают экзопептидазной активностью. Все Цк синтезируются в виде зимогенов, активация большинства из них происходит автокаталитически. Активность Цк зависит от pH и регулируется эндогенными ингибиторами. Хотя основная функция Цк заключается в расщеплении внутриклеточных белков в лизосомах, эти ферменты обнаруживаются также в ядре, цитоплазме, плазматической мембране и во внеклеточной среде. Последнее имеет особое значение при различных патологических процессах, включая рак. Внеклеточные Цк не только гидролизуют белки внеклеточного матрикса (ВКМ), но также вносят вклад в регуляцию и реконструирование ВКМ посредством специфического процессинга ряда белков, включая цитокины, хемокины, адгезивные белки. В норме экспрессия и активность Цк очень незначительны и обнаруживаются в основном внутри клетки. При раке экспрессия и активность Цк резко возрастают как в клеточных лизосомах, так и в межклеточном пространстве, что способствует неопластической трансформации и приводит к опухолевому росту, инвазии и дальнейшему прогрессированию опухолевого процесса. Показано, что величина экспрессии Цк зависит от типа клеток, поэтому роль Цк в развитии опухолей различается в зависимости от их клеточного происхождения. Однако механизм действия Цк связан не только с протеолитической деградацией белков ВКМ, но также с их ролью в процессинге белков, вовлечённых в онкогенный клеточный сигналинг. Так, участие Цк в процессинге факторов роста опосредуется через рецепторные тирозинкиназы (RTK) и различные сигнальные митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), которые участвуют в регуляции таких клеточных процессов, как транскрипция генов, апоптоз, пролиферация и способность к миграции. Кроме того, Цк способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) посредством влияния на TGF- $\beta$ -сигналинг, который рассматривается в качестве одного из ключевых сигнальных путей в этом процессе.

**Ключевые слова:** цистеиновые катепсины; лизосомные протеиназы; канцерогенез

**DOI:** 10.18097/PBMC20216706453

#### ВВЕДЕНИЕ

Цистеиновые катепсины (Цк) относятся к суперсемейству тиоловых или цистеиновых протеиназ (КФ 3.4.22). Цк представляют самое многочисленное семейство цистеиновых протеиназ. В геноме человека закодировано 11 Цк (В, С, F, H, K, L, O, S, V, W и X) [1-3]. Большинство катепсинов (катепсины L, S и ряд других) являются эндопептидазами, однако некоторые катепсины обладают экзопептидазной активностью: Цк В и X представляют собой карбоксипептидазы, а Цк С и H — аминопептидазы, хотя Цк В также может обладать и эндопептидазной активностью при нейтральном pH [4]. Цк представляют собой лизосомальные протеолитические ферменты. Они выполняют как деструктивные, так и регуляторные функции, так как, с одной стороны, вовлечены во внутриклеточную деградацию белков, а с другой — в деградацию ВКМ и процессинг факторов роста, гормонов и белков клеточной адгезии (рис. 1) [5-8]. Экспрессия Цк резко увеличивается при различных типах рака на различных стадиях опухолевой прогрессии; они вовлечены в процессы пролиферации, инвазии, ангиогенеза и метастазирования [6-11].

#### 1. ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ФУНКЦИИ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ Цк

Хотя большинство Цк, включая Цк В, С, F, H, L, O и X, экспрессируются в тканях и клетках человека в норме, при патологии (воспаление, онкология) их экспрессия резко увеличивается [12-14].

##### *1.1. Локализация цистеиновых катепсинов*

Ряд Цк, таких как Цк K, S, V и W, имеют более специфическую тканевую и клеточную локализацию. Цк K экспрессируется в остеокластах и синовиальных фибробластах [15], Цк S — преимущественно в иммунных клетках [16, 17], Цк V — в тимусе и яичках [18, 19], а Цк W — в лимфоцитах CD 8 и клетках натуральных киллеров [19]. Высокие уровни Цк, как правило, обнаруживаются в лизосомах и эндосомах, где они оптимально активны и имеют решающее значение для внутриклеточного расщепления белка [13, 20, 21]. Однако активность Цк была обнаружена как в ядре клетки, цитоплазме, плазматической мембране, так и вне клетки: большинство этих ферментов могут секретироваться во внеклеточную среду, сохраняя свою протеолитическую активность, что имеет особое значение при патологических процессах,



**Рисунок 1.** Внеклеточные Цк инициируют протеолитический каскад, что приводит к активации активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), матричных металлопротеиназ (ММР) и плазминогена. В совокупности активные протеазы, включая сами Цк, могут разрушать все компоненты ВКМ, способствуя прогрессированию опухоли и метастазированию. Распад белков клеточной адгезии (например, E-кадгерина) дополнительно увеличивает способность опухолевых клеток к распространению. В качестве альтернативы показано, что транслоцированные в цитозоль из лизосом Цк действуют как инициаторы гибели клеток через дегградацию антиапоптотических членов семейства Bcl-2 и протеолитическую активацию Bid, задействовав митохондриальный путь апоптоза.

включая рак [10, 11]. Например, Цк W определяется в эндоплазматической сети натуральных клеток киллеров [17], а Цк К обнаруживается внеклеточно и внутриклеточно в везикулах, гранулах и вакуолях остеокластов и хондрокластов [15]. Цк F находится в аппарате Гольджи незрелых дендритных клеток, а в зрелых клетках переносится в эндосомальные и лизосомальные пузырьки [22-24]. Локализация Цк L в ядре клетки, как и локализация Цк В в плазматической мембране, коррелирует со способностью опухолей к метастазированию [25-30].

### 1.2. Функции цистеиновых протеиназ

Основная функция Цк заключается в низкоспецифической дегградации белков в лизосомах. Однако они способны выполнять и другие функции. При пермеабиллизации (изменении проницаемости) лизосомальной мембраны Цк В, L, H, S и К активируют проапоптотический белок семейства Bcl 2 Bid, что приводит к образованию tBid и запуску апоптоза (рис. 1) [6, 31, 32]. Кроме того, Цк могут индуцировать апоптоз, разрушая ингибитор апоптоза и антиапоптотические белки, а также активировать каспазы 3, 7, 9 — специфические протеиназы, активаторы апоптоза [5, 31-34]. Цк L, локализованный в ядре, участвует в регуляции клеточного цикла [25]. Цк К, который синтезируется в остеокластах, синовиальных фибробластах и эпителиальных

клетках, играет существенную роль в развитии воспалительного процесса при ревматоидном артрите [15]. Цк S совместно с Цк F, L и V выполняют антиген-презентирующую функцию [16]. Итак, внутриклеточные Цк выполняют как деструктивные, так и регуляторные функции.

Внеклеточные Цк не только гидролизуют белки ВКМ, но, осуществляя ограниченный протеолиз, вносят вклад в регуляцию и реконструирование ВКМ посредством специфического процессинга ряда белков, включая цитокины, хемокины и адгезивные белки. Внеклеточные Цк действуют как шеддазы и отщепляют внеклеточные домены адгезивных белков и трансмембранных рецепторов с поверхности клеток. Большинство этих белков являются известными медиаторами прогрессирования рака и участвуют в регуляции клеточной адгезии и передаче сигналов. Их высвобождение объясняет механизмы развития многих процессов при канцерогенезе, таких как ангиогенез, инвазия и метастазирование (рис. 2) [5, 35-37]. Таким образом, Цк являются важными эффекторами внеклеточного протеолиза. Дальнейшее исследование механизмов действия Цк как в нормальных, так и патологических условиях позволит влиять на развитие этих процессов и использовать Цк в качестве маркеров, в частности канцерогенеза, а также использовать их для разработки ингибиторов и фармакологических средств.

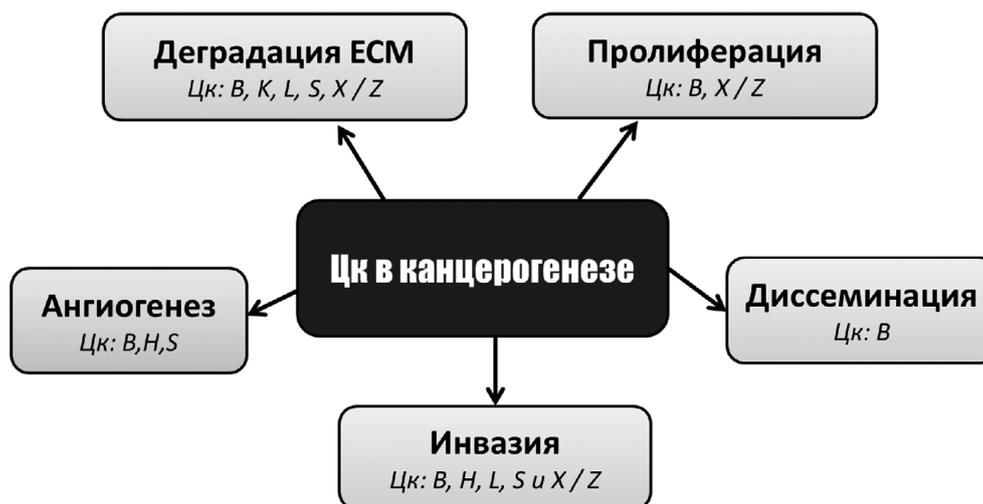


Рисунок 2. Роль Цк в канцерогенезе.

## 2. СТРУКТУРА Цк. СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

### 2.1. Формирование структуры молекулы Цк

Цк синтезируются в виде препроферментов. В их аминокислотной последовательности различают сигнальный пептид, пропептид и каталитический домен, который представляет собой зрелый протеолитически активный фермент. Сигнальные пептиды опосредуют транслокацию Цк в эндоплазматический ретикулум, где после их отщепления образуется неактивный предшественник — пропептид, который там гликозилируется и затем транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит фосфорилирование и транслокация Цк в лизосомы [10, 38, 39]. Пропептиды играют ключевую роль в регуляции фолдинга каталитических доменов, способствуя транспорту Цк в лизосомы, при этом они блокируют каталитическую активность Цк [7, 13, 27, 40, 41]. В кислой среде лизосом из прокатепсина в результате протеолитического отщепления пропептида происходит образование активного катепсина. На примере формирования активного катепсина В показано, что удаление пропептида и шести аминокислотных остатков с С-конца приводит к образованию зрелой одноцепочечной формы катепсина В с молекулярной массой 31 кДа. Протеолитическое расщепление между остатками 47 и 50 и удаление дипептида приводит к образованию двухцепочечной формы, состоящей из тяжелой цепи 25 кДа и легкой цепи 5 кДа (рис. 3) [13, 20, 42]. Структура молекулы катепсина В сходна со структурой других Цк.

### 2.2. Структура Цк и их активного центра

Цк имеют сходное строение и обладают идентичными с папаином первичной и вторичной структурами [4, 38]. Большинство Цк состоит из одной полипептидной цепи с молекулярной массой около 30 кДа, которая включает два домена. Двудоменная структура Цк образует V-образную щель активного центра. Каталитический участок, находящийся в середине активного центра,

формирует два аминокислотных остатка (а.о.) — цистеин и гистидин, относящиеся к разным доменам. Например, в случае Цк В, два каталитических остатка Cys29 и His199 (по одному от каждого домена) располагаются на дне щели активного центра. Каталитический Cys29 образует ионную пару с His199, которая необходима для каталитической активности. Каталитическая диада часто упоминается как каталитическая триада, потому что гидролиз пептидной связи происходит только тогда, когда а.о. Asn располагается недалеко от каталитического His и ориентирует имидазольное кольцо последнего в активном центре [43]. Исключение представляют Цк В и Цк L, которые могут образовывать двуцепочечные формы (рис. 3). Более подробное описание структуры Цк представлено в обзорах [7, 13, 38, 40].

### 2.3. Специфичность действия Цк

Цк обладают широкой субстратной специфичностью. Большинство катепсинов (Цк F, O, S, K, V, L и W) преимущественно проявляют эндопептидазную активность, катепсины Н и В обладают как эндо-, так и экзопептидазной активностью. Катепсины С и Х являются амино- и карбоксипептидазой. Они предпочитительно гидролизуют связи, образованные гидрофобными а.о. Leu, Val, Ile в положении P2 субстрата, а также ароматическими а.о. Phe, Tyr [44]. Однако есть несколько исключений: наличие а.о. Pro в положении P2 субстрата важно для проявления коллагенолитической активности Цк К, в то же время положение а.о. Pro в субстрате Цк Х —  $\beta$ 2 интегрине — тормозит активность этого катепсина [28, 43, 45, 46]. Наиболее изученными являются катепсины В, L, S, K, H и С [35, 43].

## 3. АКТИВАЦИЯ ПРОФЕРМЕНТОВ Цк

Активация проферментов Цк в большинстве случаев происходит автокаталитически [38, 47]. Активность Цк оптимальна в восстановительных и

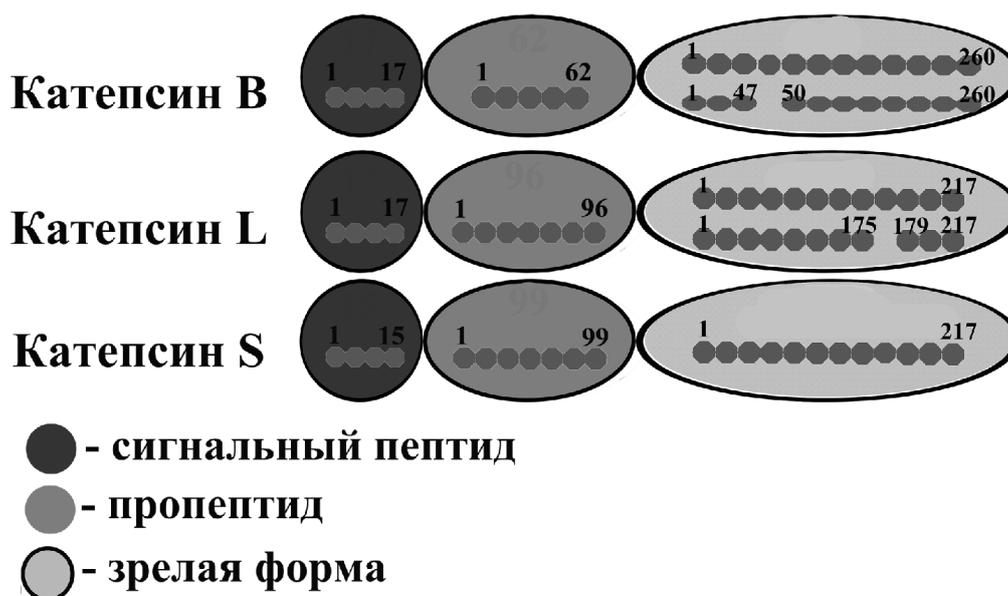


Рисунок 3. Схематическое изображение структуры Цк на примере катепсинов В, L и S.

слабокислых условиях, и все Цк, кроме Цк S, необратимо инактивируются при нейтральном pH, причём Цк L является наиболее нестабильным. Цк В в кислой среде может подвергаться автокаталитической активации, что приводит к образованию активного катепсина В. Катепсин В может быть активирован катепсином D (аспарагиновой протеазой) [48] и сериновыми протеазами: катепсином G активатором плазминогена урокиназного типа, активатором плазминогена тканевого типа и эластазой [28, 40, 48, 49], а Цк С и Х процессируются эндопептидазами Цк S и Цк L [13, 42, 50-53].

В условиях *in vitro* показано, что компоненты эндоплазматического ретикулума — гликозаминогликаны (GAG) — могут обеспечивать автокаталитическую активацию прокатепсинов даже при нейтральном pH и тем самым вносить вклад в активность Цк во внеклеточном пространстве [54, 55].

Действие GAG может быть различным. Так, коллагенолитическая активность Цк К снижается под действием дерматансульфата, гепарансульфата и гепарина, но GAG, такие как кератансульфат и хондроитинсульфат, могут усиливать его [56]. Хондроитинсульфат подавляет эластолитическую активность Цк V, K и S [57-61]. Активность Цк, как лизосомных, так и секретируемых, зависит прежде всего от наличия эндогенных ингибиторов [62].

#### 4. ЭНДОГЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ Цк

Активность Цк регулируется локализацией, оптимумом pH и эндогенными ингибиторами. К основным эндогенным белковым ингибиторам Цк относятся цистатины [14], тиропины [63], а также универсальный ингибитор протеиназ —  $\alpha_2$ -макрोगлобулин, ингибиторы сериновых протеиназ — серпины [38, 62, 64]. Ингибиторы суперсемейства цистатинов включают стефины,

цистатины и кининогены [65]. Стефины являются внутриклеточными ингибиторами, а цистатины и кининогены — внеклеточными [11, 14, 20, 65].

##### 4.1. Внутриклеточные ингибиторы Цк

Стефины относятся к внутриклеточным ингибиторам Цк. Наиболее исследованы стефины А и В человека. Стефин А является кислым белком (pI 4,5-5,0), имеет высокое сродство к цистеиновым протеиназам, особенно к катепсину В, находится в основном в эпителиальной и лимфоидной тканях. Стефин В, относящийся к нейтральным белкам (pI 5,9-6,5), найден в различных клетках и тканях.

Получены многочисленные данные о действии экспрессии стефинов В и А на развитие злокачественных опухолей. У пациентов с карциномой тканей головы и шеи наблюдалось снижение экспрессии стефинов на поздних стадиях заболевания и в случаях протекания заболевания с более агрессивным течением. Высокий уровень стефинов коррелировал с большей продолжительностью жизни больных и являлся благоприятным прогностическим фактором [38, 66]. В тканях фолликулярной лимфомы, опухоли молочной железы и раковых тканях плоскоклеточного эпителия обнаружено снижение стефина А. При опухолях мозга наблюдалось повышение экспрессии катепсина В и снижение уровня стефина А, что коррелировало с неблагоприятным исходом опухоли. В раковых тканях пищевода обнаружено снижение количества стефина В, что коррелирует с метастазами в лимфоузлы и поздней стадией заболевания. Предполагается, что стефин В может быть использован в качестве маркера для прогнозирования развития рака пищевода человека [67]. Экспрессия мРНК стефина А обнаружена только в нормальной ткани и отсутствовала в ткани опухоли [68].

## 4.2. Внеклеточные ингибиторы Цк

Цистатины являются наиболее распространёнными и сильными внеклеточными ингибиторами Цк. Они представляют суперсемейство белковых ингибиторов цистеиновых протеиназ. Различают 3 семейства этих ингибиторов: представители первого семейства находятся внутри клеток, второго семейства секретируемые ингибиторы, третьего семейства являются высокомолекулярными кининогенами. Основные функции этих ингибиторов связаны с их участием в регуляции воспаления и подавлении протеолитической активности в клетках, а также участием в активации цитокинов, что способствует целостности эпителиального барьера. Кининогены играют роль пускового механизма при активации коагуляционного каскада [69]. Кининогены являются предшественниками кининов — биологически активных белков, участвующих в процессах свертывания крови, регуляции воспаления и регуляции сердечно-сосудистой системы. Различают три типа кининогенов: два основных типа (высокомолекулярный кининоген и низкомолекулярный кининоген) и третий тип — так называемый Т-кининоген, который обнаруживается только у крыс, но не у людей [70]. Высокомолекулярный кининоген участвует в системе кинин-калликреин, которая играет важную роль в свертывании крови, регуляции кровяного давления и воспалении. Низкомолекулярный кининоген является предшественником белка каллидина. Он не принимает участия в свертывании крови, но его побочные продукты могут быть позже преобразованы и введены в путь свертывания [71].

Ещё одну группу наиболее важных ингибиторов Цк составляют тиропины. Тиропины

являются более избирательными ингибиторами, чем цистатины [63, 72], что, вероятно, отражает их более специализированную роль *in vivo*.

Мощной ингибиторной активностью в отношении Цк обладают серпины (семейство ингибиторов сериновых протеиназ). Этими ингибиторами являются: антиген 1 плоскоклеточной карциномы (SCCA), который идентифицирован также как маркер опухолевых клеток плоскоклеточного рака, и цитотоксический антиген 2b Т-лимфоцитов [73]. SCCA имеет большую гомологию с ингибитором активатора плазминогена типа II и ингибирует цистеиновые протеиназы (Цк L, S, K и папаин) [74, 75]. Установлено, что цитотоксический антиген 2b Т-лимфоцитов, является гомологом пропептида Цк L [73]. Эндогенные ингибиторы катепсинов могут расщепляться протеиназами, что приводит к повышению активности Цк [28, 68]. Роль эндогенных ингибиторов, как регуляторов активности Цк рассмотрена в многочисленных обзорах [7, 9, 24, 38, 76].

## 4.3. Эндогенные ингибиторы в нормальных и трансформированных тканях

В нормальных условиях незначительное количество каталитически активных протеиназ, высвобождающихся из лизосом повреждённых и умирающих клеток, эффективно блокируется их эндогенными ингибиторами [9]. Увеличение секреции протеиназ опухолевой тканью приводит к ослаблению синтеза эндогенных ингибиторов, что приводит к неконтролируемому протеолизу [6, 32]. Многочисленные исследования, проведенные на различных типах рака (табл. 1), указывают

Таблица 1. Каталитическая активность и распространённость Цк

Цк	Каталитическая активность	Распространённость в норме	Распространённость в опухолях (тип рака)
Цк В	эндо- и экзопептидазная	во многих клетках и тканях	колоректальный, рак легких, рак шейки матки, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, глиома, плоскоклеточный рак полости рта, остеосаркома, меланома, рак яичников, рак мочевого пузыря
Цк С	экзопептидазная (аминодипептидазная)	во многих клетках и тканях	плоскоклеточная карцинома (SCC), гепатоцеллюлярная карцинома
Цк F	эндопептидазная	во многих клетках и тканях	рак лёгких, меланома, лейкомия
Цк Н	эндо- и экзопептидазная	во многих клетках и тканях	гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, глиома
Цк L	эндопептидазная	во многих клетках и тканях	меланома, рак поджелудочной железы, рак молочной железы
Цк K	эндопептидазная	преимущественно в остеокластах и синовиальных фибробластах	плоскоклеточная карцинома (SCC), рак молочной железы, карцинома простаты, меланома, глиома
Цк О	эндопептидазная	во многих клетках и тканях	рак молочной железы
Цк S	эндопептидазная	преимущественно в антигенпредставляющих клетках (APC)	карцинома носоглотки, аденокарцинома толстой кишки, рак головы и шеи, глиома, аденокарцинома лёгкого, гепатоцеллюлярная карцинома
Цк V	эндопептидазная	тимус, яички	карцинома щитовидной железы
Цк W	эндопептидазная	цитотоксические лимфоциты	—
Цк X/Z	экзопептидазная (карбокисептидазная)	во многих клетках и тканях, иммунные клетки	гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка

## РОЛЬ ЦИСТЕИНОВЫХ КАТЕПСИНОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

на корреляцию между повышенной протеолитической активностью Цк в опухоли и неопластической трансформацией, инвазией, метастазированием, ремоделированием ВКМ, процессингом и высвобождением молекул клеточной адгезии, факторов роста и цитокинов (рис. 1, 2). Активность Цк резко увеличивается при патологических условиях, особенно при онкологических, как в опухолевых клетках, так и в прилегающих тканях.

### 5. РОЛЬ Цк В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ

#### 5.1. Цистеиновые протеиназы в строме и ВКМ опухоли

Опухоли помимо раковых клеток содержат клетки стромы и ВКМ. К стромальным клеткам относятся фибробласты, макрофаги, лимфоциты, остеокласты, нейтрофилы, тучные клетки, жировые клетки, эндотелиальные клетки, иммунные клетки, а также клетки кровеносных и лимфатических сосудов (рис. 4). Все эти клетки могут синтезировать Цк. Наиболее активно экспрессируют Цк макрофаги [5, 36, 77]. ВКМ, который отвечает за структурные особенности опухоли, включает коллагены, фибронектины, ламинины, протеогликаны, а также содержит факторы роста, гормоны, ферменты и цитокины, которые

секретируются клетками опухоли и клетками, ассоциированными с опухолью (клетками стромы). В нормальных условиях микроокружение может подавлять рост раковых клеток, однако при опухолевой прогрессии оно начинает играть критическую роль в развитии злокачественных свойств опухоли [21].

#### 5.2. Локализация Цк в опухоли и их роль в инвазии, метастазировании и ангиогенезе при раке

Одна из основных ролей Цк при раке — это деструкция и ремоделирование ВКМ. Установлено, что при канцерогенезе происходит перенос лизосом из внутриклеточного пространства к периферии клетки, что приводит к секреции Цк во внеклеточное пространство [51, 59]. Кроме того, в злокачественных клетках снижен уровень экспрессии рецептора, ответственного за перенос белков в лизосомы, что приводит к увеличению Цк в плазме и способствует секреции катепсинов из клетки [12]. Цк осуществляют деструктивные функции, расщепляя белки ВКМ. Они играют важную роль в развитии процессов инвазии, метастазирования, пролиферации, диссеминации, ангиогенеза при канцерогенезе (рис. 2). В этих процессах участвуют в основном внеклеточные Цк. Они гидролизуют практически все основные компоненты ВКМ (табл. 2). Расщепление



**Рисунок 4.** Цк, секретируемые клетками опухолевой стромы.

**Таблица 2.** Белки внеклеточного матрикса, расщепляемые Цк

Цк	Белки ЕСМ
Цк В	агрекан, коллагены I, II, IV типа, фибронектин, ламинин, тенасцин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП)
Цк L	агрекан, эластин, коллагены I, II, IV, XVIII типа, фибронектин, ламинин, перликан
Цк S	агрекан, коллагены I, II, IV, XVIII типа, эластин, фибронектин, ламинин, нидоген, канстатин, аррестен, адгезивная молекула JAM-B
Цк K	агрекан, коллаген I, остеонектин, эластин
Цк V	эластин
Цк H	таллин, интегрин
Цк X	$\beta_2$ интегрин, профиллин, E-кадгерин, катенин

белков клеточной адгезии, таких как интегрины и E-кадгерин, приводит к нарушению клеточных контактов и способствует отрыву опухолевых клеток от очага, их распространению и инвазии в кровь и лимфу и метастазированию в другие органы [8, 12, 42, 78, 79]. Такой же эффект вызывает действие Цк В и S на структурные белки матрикса — коллаген, фибронектин, ламинин, тенасцин С. Цк В высвобождает содержимое опухолевых экзосом, что также направлено на развитие деструкции ВКМ [59]. Цк участвуют в гидролизе белков базальной мембраны, тем самым способствуя инвазии и метастазированию [5]. Цк Н расщепляет талин, который связывает рецепторы интегрин с цитоскелетом клетки, что способствует миграции клеток опухоли [80]. Цк К, расщепляя коллаген и остеонектин в костной ткани, отвечает за остеолит при образовании метастазов в кости [81]. Цк S является активным участником процесса метастазирования рака молочной железы в мозг за счёт его способности расщеплять адгезивную молекулу JAM-B, что приводит к нарушению гематоэнцефалитического барьера [51]. Также Цк S активен при нейтральном pH в сосудах мозга [82]. Цк X, инактивируя опухолевый супрессор профилина 1 как внутри, так и на плазматической мембране клетки, участвует в инвазии, миграции и адгезии. Цк X участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) через активацию таких мезенхимальных маркеров, как фибронектин и виментин, и инактивацию эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин и  $\alpha$ -катенин [83].

### 5.3. Роль Цк в опухолевом ангиогенезе

Цк играют существенную роль в процессе ангиогенеза при раке. Цк расщепляют белки базальной мембраны [84, 85], что приводит к ангиогенезу и неоваскуляризации опухолей. Установлено, что Цк В, S и L участвуют в формировании новых сосудов, причём Цк В является основным участником этого процесса [86]. Цк В, L и S расщепляют ламинин [87]. Образующийся фрагмент ламинина обладает проангиогенным действием, способствует увеличению образования микрососудов [88]. Цк В разрушает белок тенасцин, что оказывает проангиогенный эффект при глиоме [7] и высвобождает содержимое опухолевых экзосом [89]. Цк L активирует гепараназу, которая, в свою очередь, высвобождает факторы роста и регулирует ангиогенез и лимфоангиогенез [90]. Цк могут активировать матриксные металлопротеиназы (ММП), ответственные за деградацию ВКМ. Цк В расщепляет эндогенные ТИМП и тем самым усиливает их проангиогенные функции [91]. Показано, что Цк S расщепляет антиангиогенные факторы такие как канстатин и аррестен [7, 59, 92]. Цк S и L расщепляют коллаген XVIII типа, что приводит к образованию антиангиогенного эндостатина, который тормозит развитие опухоли [84]. Кроме того, тормозить опухолевую прогрессию могут фрагменты, полученные под действием Цк S из коллагена IV типа, такие как канстатин и аррестен (табл. 2) [5, 89, 92].

## 6. ВЛИЯНИЕ Цк НА ПУТИ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ РАКА

В развитии опухоли важную роль играют процессы, связанные не только с деструкцией белков, но также и с клеточной сигнальной сетью.

### 6.1. Вовлечение Цк в функционирование сигнальных путей

Цк участвуют в различных процессах, происходящих при развитии рака, включая деструкцию, ангиогенез, инвазию и метастазирование. Предполагается, что механизм их действия связан не только с протеолитической деградацией белков ВКМ, но также с их ролью в процессинге белков, вовлечённых в клеточный сигналинг (рис. 5) [93, 94].

При раке происходит нарушение нормальной регуляции экспрессии генов, что может приводить к нарушениям в клеточной сигнальной сети. При этом нормальные клетки приобретают специфические характерные особенности опухолевых клеток (устойчивость к апоптозу, метаболические изменения, генетическая нестабильность, способность к индуцированию ангиогенеза и миграции), которые отвечают за дальнейшее развитие рака и метастазирование [95, 96]. Основными путями сигнальной трансдукции, связанными с развитием рака, являются сигнальный путь Hedgehog (Hh), сигнальный путь Wnt, сигнальный путь ядерного фактора (NF- $\kappa$ B), сигнальные пути с участием факторов роста и рецепторных тирозинкиназ (РТК) и сигнальные пути с участием интегринов.

Установлено влияние Цк на пути сигнальной трансдукции с участием факторов роста. Так, Цк В отвечает за деградацию эпидермального фактора роста (EGF) и интернализированного комплекса EGF с его рецептором в печени [97], в опухолевых клетках щитовидной железы и клетках глиомы [98]. В качестве других мишеней Цк В идентифицированы ещё два фактора роста — инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I), вовлечённый в активацию пролиферации опухолевых клеток, и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который способен подавлять развитие опухоли, а также стимулировать процессы инвазии и метастазирования [99]. В экспериментах *in vitro* показано, что блокирование активности Цк В приводит к ингибированию лизосомальной деградации IGF-I, снижению уровня рецептора IGF-I на клеточной поверхности и отмене дальнейшей передачи сигналов через его рецептор [100, 101]. На культуре клеток меланомы человека продемонстрировано, что Цк В регулирует процессинг TGF- $\beta$  и дальнейший сигналинг, который необходим для активации фибробластов и стимуляции ими инвазивного роста клеток [102].

Цк L и X также вовлечены в функционирование сигнальных путей с участием факторов роста. В клетках эпидермоидной карциномы человека Цк L расщепляет рецептор EGF, что препятствует активации сигнальных путей в последующих



**Рисунок 5.** Роль Цк в опухолевом сигналинге. Akt — протеинкиназа B; EGF — эпидермальный фактор роста; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; IGF-I — инсулиноподобный фактор I; MAPK — митогенактивированная протеинкиназа; mTOR — рапамицин мишень; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; RPLP0 — рибосомальный белок P0; TGF-β — трансформирующий фактор роста β.

реакциях, и, таким образом, блокирует развитие эпидермальных опухолей [103]. Цк X стимулирует онкогенез, содействуя IGF-I-сигналингу, что показано на культуре раковых клеток предстательной железы человека с дефицитом катепсина X, в которой было нарушено фосфорилирование рецептора IGF-I и затруднена дальнейшая передача сигналов [104].

Участие Цк в процессинге факторов роста опосредуется через RTK и различные сигнальные митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), которые отвечают за такие клеточные процессы, как транскрипция генов, апоптоз, пролиферация и способность к миграции [94].

Экспериментально показано, что Цк B влияет на сигнальный путь MAPK/p-Jun N-терминальная киназа (JNK), который вовлечен в регуляцию миграции клеток [105]. Также имеются данные о влиянии Цк B на сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (Akt), отвечающий в клетке за процесс апоптоза. Подавление активности Цк B индуцирует апоптоз путём ингибирования PI3K/Akt — сигналинга, который контролирует экспрессию антиапоптотических молекул семейства Bcl-2 и про-апоптотической молекулы Bax [106]. Цк B, H, L, K и S способны влиять на процесс апоптоза также путём расщепления антиапоптотических молекул Bcl-2, Bcl-xL и Mcl-1, тем самым инактивируя их и активируя апоптоз.

Следует отметить, что при этом они не оказывают влияние на метаболизм проапоптотической молекулы Bax [33].

Роль Цк L в активации сигнальных тирозинкиназ продемонстрирована на клеточной культуре кератиноцитов с дефицитом Цк L, в клетках которой наблюдалась гиперактивация MAPK, а также активация киназ, вовлечённых в онкогенный сигналинг [107]. Кроме того, при дефиците Цк L в кератиноцитах наблюдалась гиперактивация Ras (малые GTPазы) [108]. Гиперактивные Ras являются центральным звеном в онкогенном сигналинге и активируют ряд сигнальных путей с участием MAPK и Akt [109]. Таким образом, Цк L способен блокировать развитие эпидермальных опухолей за счёт торможения внутриклеточных сигнальных путей, вовлечённых в опухолевую прогрессию.

Цк X вовлечён в функционирование двух сигнальных путей — MAPK/ERK и PI3K/Akt, что было продемонстрировано в экспериментах на культуре клеток нейробластомы человека при исследовании роли γ-енолазы в функционировании нейронов [110]. γ-Енолаза — гликолитический фермент, специфически экспрессируемый в нейронах, обладающий нейротрофическим действием. Цк X ингибирует нейротрофическое действие γ-енолазы, отвечающее за выживание, дифференцировку и регенерацию нейронов, активируя

сигнальные пути PI3K/Akt и MAPK/ERK [110]. Цк X также влияет на процесс апоптоза. На культуре клеток карциномы желудка человека показано, что в цитоплазме он взаимодействует с рибосомальным белком P0 (RPLP0), и это взаимодействие нарушает пути клеточной трансдукции, стимулирующие апоптоз, и приводит к опухолевой прогрессии [111].

Участие Цк в клеточных сигнальных путях оказывает влияние на процесс аутофагии раковых клеток, что было продемонстрировано на примере Цк S, B и L. Эксперименты, проведённые на человеческих раковых клеточных линиях (рак носоглотки, эпидермоидный рак полости рта, аденокарцинома лёгкого, плоскоклеточный рак, аденокарцинома толстой кишки) показали, что торможение активности Цк S приводит к активации сигнального пути ERK/MAPK и индуцированию клеточной аутофагии [112]. А в клеточной культуре глиобластомы человека ингибирование Цк S индуцировало аутофагию и последующий апоптоз через ROS-опосредованное ингибирование пути PI3K/Akt/mTOR, который отвечает за уход от апоптоза, рост и пролиферацию клеток, и активацию сигнального пути с участием JNK [113]. Что касается Цк B и L, то их взаимосвязь с аутофагией была продемонстрирована в клетках нейроэктодермальных опухолей (медуллобластомы и нейробластомы), а также в клеточных культурах рака шейки матки [114, 115].

### 6.2. Роль Цк в эпителиально-мезенхимальном переходе

Роль Цк в ЭМП связана с активацией ряда путей сигнальной трансдукции, включая Wnt, Notch и путь с участием TGF- $\beta$  (рис. 5). ЭМП — это биологический процесс, который происходит в организме во время эмбриогенеза, а также при раке. При ЭМП эпителиальные клетки приобретают способность принимать фенотип мезенхимальных клеток [116, 117]. Одним из ключевых сигнальных путей, запускающих ЭМП при раке, является путь с участием TGF- $\beta$ . В ряде исследований продемонстрировано, что катепсины способны промотировать ЭМП посредством влияния на TGF- $\beta$ -сигналинг [118, 119]. Так, ингибирование повышенной активности Цк в культуре злокачественных эпителиальных клеток молочной железы, обработанных TGF- $\beta$ , приводило к накоплению лизосомальных белков и значительно уменьшало инвазивность клеток [118]. На клеточных культурах рака молочной железы показано, что повышенная экспрессия Цк B коррелирует с активацией TGF- $\beta$  и индукцией ЭМП [119]. Установлено, что Цк L также вовлечён в регуляцию ЭМП, индуцированного TGF- $\beta$ . Эксперименты на клеточных культурах эпителиальных опухолей человека (рака молочной железы и лёгкого) показали, что индуцированные TGF- $\beta$  морфологические изменения клеток при ЭМП ассоциированы с повышенной экспрессией в клетках Цк L. Нокдаун гена Цк L блокировал TGF- $\beta$ -индуцированную миграцию клеток, инвазию, ремоделирование и TGF- $\beta$ -опосредованный ЭМП [120].

Индуцирование ЭМП катепсинами происходит не только благодаря их влиянию на клеточные сигнальные пути. Например, для Цк X доказано существование независимого от TGF- $\beta$  механизма влияния на ЭМП. Так, в клетках гепатоцеллюлярной карциномы Цк X индуцирует ЭМП путём положительной регуляции (активации) мезенхимальных маркеров, таких как фибронектин и виментин, и подавления эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин и  $\alpha$ -катенин [121]. Кроме того, гиперэкспрессия Цк X в этих клетках коррелировала с активацией MMP-2, MMP-3 и MMP-9, участвующих в ремоделировании ВКМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведённые в данном обзоре данные показывают, что Цк выполняют многочисленные важные функции в метаболизме и катаболизме белков в клетках и тканях, как внутри, так и вне клетки, как в норме, так и при патологии.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов исследования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barrett A.J., Rawlings N.D., Woessner J.F. (eds.) (2004) Handbook of Proteolytic Enzymes, 2. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp. 2140.
2. Rawlings N.D., Barrett A.J., Bateman A. (2012) Nucleic Acids Res., **40**, D343-D350. DOI: 10.1093/nar/gkr987
3. Rawlings N.D., Barrett A.J., Thomas P.D., Huang X., Bateman A., Finn R.D. (2018) Nucleic Acids Res., **46**, D624-D632. DOI: 10.1093/nar/gkx1134.
4. Brömme D. (2000) Curr. Protoc. Protein Sci., **21**(1), 21.2. DOI: 10.1002/0471140864.ps2102s21
5. Olson O.C., Joyce J.A. (2015) Nat. Rev. Cancer, **15**(12), 712-729.
6. Repnik U., Cesen M.H., Turk B. (2013) Cold Spring Harb. Perspect. Biol., **5**(1), a008755. DOI: 10.1101/csh-perspect.a008755
7. Rudzińska M., Parodi A., Soond S.M., Vinarov A.Z., Korolev D.O., Morozov A.O., Daglioglu C., Tutar Y., Zamyatnin A.A. (2019) Int. J. Mol. Sci., **20**(14), 3602. DOI: 10.3390/ijms20143602
8. Göra J., Latajka R. (2015) Curr. Med. Chem., **22**(8), 944-957.

9. *Mohamed M.M., Sloane B.F.* (2006) *Nat. Rev. Cancer*, **6**(10), 764-775.
10. *Reiser J., Adair B., Reinheckel T.* (2010) *J. Clin. Invest.*, **120**(10), 3421-3431.
11. *Rudzińska M., Parodi A., Maslova V.D., Efremov Y.M., Gorokhovets N.V., Makarov V.A., Popkov V.A., Golovin A.V., Zernii E.Y., Zamyatin A.A.* (2020) *Cancers*, **12**(2), 1310. DOI: 10.3390/cancers12051310
12. *Vizovišek M., Vidak E., Javoršek U., Mikhaylov G., Bratoviš A., Turk B.* (2020) *Expert. Opin. Ther. Targets*, **24**(6), 573-588.
13. *Bromme D., Wilson S.* (2011) in: *Extracellular Matrix Degradation* (Parks W.C., Mechem R.P., eds.), Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 23-51.
14. *Chen S., Dong H., Yang S., Guo H.* (2017) *Oncotarget*, **8**(25), 41690-41700.
15. *Salminen-Mankonen H., Morko J., Vuorio E.* (2007) *Curr. Drug. Targets*, **8**, 315-323.
16. *Sadegh-Nasseri S., Kim A.* (2015) *Front. Immunol.*, **6**, 372. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00372
17. *Stoeckle C., Quecke P., Rückrich T., Burster T., Reich M., Weber E., Kalbacher H., Driessen C., Melms A., Tolosa E.* (2012) *J. Autoimmun.*, **38**, 332-343.
18. *Tolosa E., Li W., Yasuda Y., Wienhold W., Denzin L.K., Lautwein A., Driessen C., Schnorrer P., Weber E., Stevanovic S., Kurek R., Melms A., Bromme D.* (2003) *J. Clin. Invest.*, **112**, 517-526.
19. *Stoeckle C., Gouttefangeas C., Hammer M., Weber E., Melms A., Tolosa E.* (2009) *Exp. Hematol.*, **37**, 266-275.
20. *Дилакян Э.А., Цветкова И.В.* (2005) *Биомедицинская химия*, **51**(5), 485-500. [*Dilakyan E.A., Tsvetkova I.V.* (2005) *Biomeditsinskaya Khimiya*, **51**(5), 485-500.]
21. *Petushkova A.I., Savvateeva L.V., Korolev D.O., Zamyatin A.A. Jr.* (2019) *Biochemistry (Moscow)*, **84**(7), 746-761.
22. *Yamaza T., Goto T., Kamiya T., Kobayashi Y., Sakai H., Tanaka T.* (1998) *Bone*, **23**(6), 499-509.
23. *Perišić Nanut M., Sabotič J., Jewett A., Kos J.* (2014) *Front. Immunol.*, **5**, 616. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00616
24. *Magister S., Obermajer N., Mirković B., Svajger U., Renko M., Softić A., Romih R., Colbert J.D., Watts C., Kos J.* (2012) *Eur. J. Cell. Biol.*, **91**(5), 391-401.
25. *Duncan E.M., Muratore-Schroeder T.L., Cook R.G., Garcia B.A., Shabanowitz J., Hunt D.F., Allis C.D.* (2008) *Cell*, **135**, 284-294.
26. *Sullivan S., Tosetto M., Kevans D., Coss A., Wang L., O'Donoghue D., Hyland J., Sheahan K., Mulcahy H., O'Sullivan J.* (2009) *Int. J. Cancer*, **125**(1), 54-61.
27. *Sloane B.F., Rozhin J., Johnson K., Taylor H., Crissman J.D., Honn K.V.* (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**(8), 2483-2487.
28. *Aggarwal N., Sloane B.F.* (2014) *Proteomics Clin. Appl.*, **8**(5-6), 427-437.
29. *Frosch B.A., Berquin I., Emmert-Buck M.R., Moin K., Sloane B.F.* (1999) *APMIS*, **107**(1), 28-37.
30. *Cavallo-Medved D., Moin K., Sloane B.* (2011) *AFCs Nat. Mol. Pages*, **2011**, A000508. DOI: 10.1038/mp.a000508.01
31. *Boya P., Kroemer G.* (2008) *Oncogene*, **27**(50), 6434-6451.
32. *Vasiljeva O., Turk B.* (2008) *Biochimie*, **90**(2), 380-386.
33. *Droga-Mazovec G., Bojic L., Petelin A., Ivanova S., Romih R., Repnik U., Salvesen G.S., Stoka V., Turk V., Turk B.* (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**(27), 19140-19150.
34. *Chwieralski C., Welte T., Bühling F.* (2006) *Apoptosis*, **11**(2), 143-149.
35. *Fonović M., Turk B.* (2014) *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**(8), 2560-2570.
36. *Kramer L., Turk D., Turk B.* (2017) *Trends Pharmacol. Sci.*, **38**(10), 873-898.
37. *Pogorzelska A., Żolnowska B., Bartoszewski R.* (2018) *Biochimie*, **151**, 85-106.
38. *Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D.* (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1824**(1), 68-88.
39. *Braulke T., Bonifacino J.S.* (2009) *Biochim. Biophys. Acta*, **1793**(4), 605-614.
40. *Verma S., Dixit R., Pandey K.C.* (2016) *Front. Pharmacol.*, **7**, 107. DOI: 10.3389/fphar.2016.00107
41. *Vizovišek M., Fonović M., Turk B.* (2019) *Matrix Biol.*, **75-76**, 141-159.
42. *Kirschke H., Barrett A.J., Rawlings N.D.* (1995) *Protein Profile*, **2**(14), 1581-1643
43. *Vasiljeva O., Reinheckel T., Peters C., Turk D., Turk V., Turk B.* (2007) *Curr Pharm Des.*, **13**(4), 387-403.
44. *Turk B., Turk D., Turk V.* (2000) *Biochim. Biophys. Acta*, **1477**(1-2), 98-111.
45. *Choe Y., Leonetti F., Greenbaum D.C., Lecaillon F., Bogoy M., Bromme D., Ellman J.S., Craik C.S.* (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**(18), 12824-12832.
46. *Kos J., Jevnikar Z., Obermajer N.* (2009) *Cell Adh. Migr.*, **3**(2), 164-166.
47. *Bromme D., Nallaseth F.S., Turk B.* (2004) *Methods*, **32**(2), 199-206.
48. *Quraishi O., Nägler D.K., Fox T., Sivaraman J., Cygler M., Mort J.S., Storer A.C.* (1999) *Biochemistry*, **38**(16), 5017-5023.
49. *Mort J.S., Buttle D.J.* (1997) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **29**(5), 715-720.
50. *Dahl S.W., Halkier T., Lauritzen C., Dolenc I., Pedersen J., Turk V., Turk B.* (2001) *Biochemistry*, **40**(6), 1671-1678.
51. *Sevenich L., Joyce J.A.* (2014) *Genes Dev.*, **28**(21), 2331-2347.
52. *Nissler K., Kreuzsch S., Rommerskirch W., Strubel W., Weber E., Wiederanders B.* (1998) *Biol Chem.*, **379**(2), 219-224.
53. *Nishimura Y., Kawabata T., Furuno K., Kato K.* (1989) *Arch. Biochem. Biophys.*, **271**(2), 400-406.
54. *Caglić D., Rozman-Pungerčar J., Pejler G., Turk V., Turk B.* (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**(45), 33076-33085.
55. *Theocharis A.D., Gialeli C., Bouris P., Giannopoulou E., Skandalis S.S., Aletras A.J., Iozzo R.V., Karamanos N.K.* (2014) *FEBS J.*, **281** (22), 5023-5042.
56. *Li Z., Yasuda Y., Li W., Bogoy M., Katz N., Gordon R.E., Fields G.B., Bromme D.J.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**(7), 5470-5479.
57. *Novinec M., Lenarcic B., Turk B.* (2014) *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 309718. DOI: 10.1155/2014/309718
58. *Sage J., Malleve F., Barbarin-Costes F., Samsonov S.A., Gehrcke J.P., Pisabarro M.T., Perrier E., Schnebert S., Roget A., Livache T., Nizard C., Lalmanach G., Lecaillon F.* (2013) *Biochemistry*, **52**(37), 6487-6498.
59. *Vidak E., Javoršek U., Vizovišek M., Turk B.* (2019) *Cells*, **8**(3), 264. DOI: 10.3390/cells8030264
60. *Caglić D., Pungerčar J.R., Pejler G., Turk V., Turk B.* (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**(45), 33076-33085.
61. *Vasiljeva O., Dolinar M., Pungerčar J.R., Turk V., Turk B.* (2005) *FEBS Lett.*, **579**(5), 1285-1290.
62. *Turk B., Turk D., Salvesen G.S.* (2002) *Curr. Pharm. Des.*, **8**(18), 1623-1637.
63. *Lenarcic B., Bevec T.* (1998) *Biol. Chem.*, **379**(2), 105-111.
64. *Turk V., Stoka V., Turk D.* (2008) *Front. Biosci.*, **13**, 5406-5420.

65. Bratovš A., Kramer L., Mikhaylov G., Vasiljeva O., Turk B. (2019) *Biochimie*, **166**, 94-102.
66. Levičar N., Kos J., Blejec A., Goulou R., Vrhovec I., Frković-Grazio S., Lah T. (2002) *Cancer Detect. Prev.*, **26**(1), 42-49.
67. Butler M.W., Fukui T., Salit J., Shaykhiev R., Mezey J.C., Hackett N.R., Crystal R.G. (2011) *Cancer Res.*, **71**, 2572-2581.
68. Breznik B., Mitrović A., Lah T., Kos J. (2019) *Biochimie*, **166**, 233-250.
69. Abrahamson M. (1990) *Biol. Molekular.*, **19**, 127-136.
70. Walte R., Murasko D., Sierra F. (1998) *Mech. Ageing Dev.*, **106**(1-2), 129-144.
71. Yarovaya G.A., Neshkova A.E. (2015) *Russ. J. Bioorganic Chem.*, **41**(3) 245-259.
72. Yan Y., Zhou K., Wang L., Wang F., Chen X., Fan Q. (2017) *OncoTargets Ther.*, **10**, 1947-1954.
73. Werle B., Schanzenbächer U., Lah T.T., Ebert E., Jülke B., Ebert W., Fiehn W., Kayser K., Spiess E., Abrahamson M., Kos J. (2006) *Oncol. Rep.*, **16**, 647-655.
74. Kos J., Krašovec M., Cimerman N., Nielsen H.J., Christensen L.J., Brünner N. (2000) *Cancer Res.*, **6**, 505-511.
75. Leto G., Tumminello F.M., Pizzolanti G., Montalto G., Soresi M., Gebbia N. (1997) *Oncology*, **54**, 79-83.
76. Mikhaylov G., Klimpel D., Schaschke N., Mikac U., Vizovisek M., Fonović M., Turk V., Turk B., Vasiljeva O. (2014) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **53**(38), 10077-10081.
77. Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. (2015) *BMC Med.*, **13**, 45. DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7
78. Gocheva V., Zeng W., Ke D., Klimstra D., Reinheckel T., Peters C., Hanahan D., Joyce J. A. (2006) *Genes Dev.*, **20**, 543-556.
79. Gocheva V., Joyce J.A. (2007) *Cell Cycle*, **6**, 60-64.
80. Jevnikar Z., Rojnik M., Jamnik P., Doljak B., Fonović U.P., Kos J. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 2201-2209.
81. Bossard M.J., Tomaszek T.A., Thompson S.K., Amegadzie B.Y., Hanning C.R., Jones C., Kurdyla J.T., McNulty D.E., Drake F.H., Gowen M. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 12517-12524.
82. Small D.M., Burden R.E., Jaworski J., Hegarty S.M., Spence S., Burrows J.F., McFarlane C., Kissenpennig A., McCarthy H.O., Johnston J.A., Walker B., Scott C.J. (2013) *Int. J. Cancer*, **133**(9), 2102-2112.
83. Fonović U.P., Jevnikar Z., Rojnik M., Doljak B., Fonović M., Jamnik P., Kos J. (2013) *PLoS One*, **8**, e53918. DOI: 10.1371/journal.pone.0053918
84. Veillard F., Saidi A., Burden R.E., Scott C.J., Gillet L., Lecaille F., Lalmanach G. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**(43), 37158-37167.
85. van Hinsbergh V.W., Engelse M.A., Quax P.H. (2006) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**(4), 716-728.
86. Chang S.H., Kanasaki K., Gocheva V., Blum G., Harper J., Moses M.A., Shih S.C., Nagy J.A., Joyce J., Bogyo M., Kalluri R., Dvorak H.F. (2009) *Cancer Res.*, **69**(10), 4537-4544.
87. Hallmann R., Horn N., Selg M., Wendler O., Pausch F., Sorokin L.M. (2005) *Physiol. Rev.*, **85**, 979-1000.
88. Sloane B.F., Yan S., Podgorski I., Linebaugh B.E., Cher M.L., Mai J., Cavallo-Medved D., Sameni M., Dosesescu J., Moin K. (2005) *Semin. Cancer Biol.*, **15**, 149-157.
89. Fonović M., Turk B. (2014) *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**(8), 2560-2570.
90. Abboud-Jarrous G., Atzmon R., Peretz T., Palermo C., Gadea B.B., Joyce J.A., Vlodavsky I. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 18167-18176.
91. Kostoulas G., Lang A., Nagase H., Baici A. (1999) *FEBS Lett.*, **455**, 286-290.
92. Wang B., Sun J., Kitamoto S., Yang M., Grubb A., Chapman H.A., Kalluri R., Shi G.-P. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 6020-6029.
93. Brix K., Dunkhorst A., Mayer K., Jordanset S. (2008) *Biochimie*, **90**(2), 194-207.
94. Pišlar A., Perišić Nanut M., Kos J. (2015) *Semin. Cancer Biol.*, **35**, 168-179.
95. Hanahan D., Weinberg R.A. (2000) *Cell*, **100**(1), 57-70.
96. Solimini N.L., Luo J., Elledge S.J. (2007) *Cell*, **130**(6), 986-988.
97. Authier F., Métioui M., Bell A.W., Mort J.S. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**(47), 33723-33731.
98. Glogowska A., Stetefeld J., Weber E., Ghavami S., Hoang-Vu C., Klonisch T. (2012) *Neoplasia*, **14**(5), 396-409.
99. Massague J. (2008) *Cell*, **134**(2), 215-230.
100. Navab R., Chevet E., Authier F., di Guglielmo G.M., Bergeron J.J., Brodt P. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**(17), 13644-13649.
101. Authier F., Kouach M., Briand G. (2005) *FEBS Lett.*, **579**(20), 4309-4316.
102. Yin M., Soikkeli J., Jahkola T., Virolainen S., Saksela O., Hölttä E. (2012) *Am. J. Pathol.*, **181**(6), 2202-2216.
103. Hiwasa T., Sakiyama S., Yokoyama S., Ha J.M., Fujita J., Noguchi S., Bando Y., Kominami E., Katunuma N. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **151**(1), 78-85.
104. Kraus S., Fruth M., Bunsen T., Nägler D.K. (2012) *Biol. Chem.*, **393**(12), 1457-1462.
105. Alapati K., Kesanakurti D., Rao J.S., Dasari V.R. (2014) *Stem Cell Res.*, **12**(3), 716-729.
106. Malla R., Gopinath S., Alapati K., Gondi C.S., Gujrati M., Dinh D.H., Mohanam S., Rao J.S. (2010) *PLoS One*, **5**(10), e13731. DOI: 10.1371/journal.pone.0013731
107. Reinheckel T., Hagemann S., Dollwet-Mack S., Martinez E., Lohmüller T., Zlatkovic G., Tobin D.J., Maas-Szabowski N., Peters C. (2005) *J. Cell Sci.*, **118**(Pt. 15), 3387-3395.
108. Dennemarker J., Lohmüller T., Mayerle J., Tacke M., Lerch M.M., Coussens L.M., Peters C., Reinheckel T. (2010) *Oncogene*, **29**(11), 1611-1621.
109. Bianco R., Melisi D., Ciardiello F., Tortora G. (2006) *Eur. J. Cancer*, **42**(3), 290-294.
110. Hafner A., Obermajer N., Kos J. (2012) *Biochem. J.*, **443**(2), 439-450.
111. Teller A., Gopinath S., Alapati K., Gondi C.S., Gujrati M., Dinh D.H., Mohanam S., Rao J.S. (2015) *Pathol. Res. Pract.*, **211**(1), 62-70.
112. Chen K.L., Chang W.S., Cheung C.H., Lin C.C., Huang C.C., Yang Y.N., Kuo C.P., Kuo C.C., Chang Y.H., Liu K.J., Wu C.M., Chang J.Y. (2012) *Cancer Lett.*, **317**(1), 89-98.
113. Zhang L., Wang H., Xu J., Zhu J., Ding K. (2014) *Toxicol. Lett.*, **228**(3), 248-259.
114. Bhoopathi P., Chetty C., Gujrati M., Dinh D.H., Rao J.S., Lakka S. (2010) *Cell. Death Differ.*, **17**(10), 1529-1539. DOI: 10.1038/cdd.2010.28
115. Hsu K.F., Wu C.L., Huang S.C., Wu C.M., Hsiao J.R., Yo Y.T., Chen Y.H., Shiau A.L., Chou C.Y. (2009) *Autophagy*, **5**(4), 451-460. DOI: 10.4161/auto.5.4.7666
116. Garg M. (2013) *World J. Stem Cells*, **5**(4), 188-195.
117. Kalluri R., Weinberg R.A. (2009) *J. Clin. Invest.*, **119**(6), 1420-1428.
118. Kern U., Wischniewski V., Biniossek M.L., Schilling O., Reinheckel T. (2015) *Mol. Cancer*, **14**, 39. DOI: 10.1186/s12943-015-0313-5

119. Mitrović A., Fonović U.P., Kos J. (2017) Eur. J. Cell. Biol., **96**(6), 622-631.
120. Zhang Q., Han M., Wang W., Song Y., Chen G., Wang Z., Liang Z. (2015) Oncol. Rep., **33**(4), 1851-1859.
121. Wang J., Chen L., Li Y., Guan X.Y. (2011) PLoS One, **6**(9), e24967. DOI: 10.1371/journal.pone.0024967

Поступила в редакцию: 17. 09. 2021.  
После доработки: 06. 12. 2021.  
Принята к печати: 09. 12. 2021.

**CYSTEINE CATHEPSINS:  
STRUCTURE, PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS AND THEIR ROLE IN CARCINOGENESIS**

*T.A. Gureeva, O.S. Timoshenko, E.V. Kugaevskaya, N.I. Solovyova\**

Institute of Biomedical Chemistry,  
10 Pogodinskaya str., 119121 Moscow, Russia; \*e-mail: niisolov@mail.ru

Cysteine cathepsins (Cts) also known as thiol proteinases belong to the superfamily of cysteine proteinases (EC 3.4.22). Cts are known as lysosomal proteases responsible for the intracellular proteins degradation. All Cts are synthesized as zymogens, activation of which occurs autocatalytically. Their activity is regulated by endogenous inhibitors. Cts can be secreted into the extracellular environment, which is of particular importance in tumor progression. Extracellular Cts not only hydrolyze extracellular matrix (ECM) proteins, but also contribute to ECM remodeling, processing and/or release of cell adhesion molecules, growth factors, cytokines and chemokines. In cancer, the expression and activity of Cts sharply increase both in cell lysosomes and in the intercellular space, which correlates with neoplastic transformation, invasion, metastasis and leads to further tumor progression. It has been shown that Cts expression depends on the cells type, therefore, their role in the tumor development differs depending on their cellular origin. The mechanism of Cts action in cancer is not limited only by their proteolytic action. The Cts influence on signal transduction pathways associated with cancer development, including the pathway involving growth factors, which is mediated through receptors tyrosine kinases (RTK) and various signaling mitogen-activated protein kinases (MAPK), has been proven. In addition, Cts are able to promote the epithelial-mesenchymal transition (EMT) by activating signal transduction pathways such as Wnt, Notch, and the pathway involving TGF- $\beta$ . So, Cts perform specific both destructive and regulatory functions, carrying out proteolysis, both inside and outside the cell.

**Key words:** cysteine cathepsins; lysosomal proteinases; carcinogenesis

**Funding.** The work was done in the framework of the Russian Federation fundamental research program for the long-term period for 2021-2030.

Received: 17.09.2021, revised: 06.12.2021, accepted: 09.12.2021.