
ТЕЛЕГЄВ Г. Д., ШВАЧКО Л. П., ДИБКОВ М. В., АНТОНЕНКО С. В., ГУРЯНОВ Д. С.
Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна,
e-mail: g.d.telegiev@imbg.org.ua

ПРОТЕЇНФОСФАТАЗА 2А (PP2A): БАЛАНС КІНАЗНО-ФОСФАТАЗНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЦІЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ

Посттрансляційна модифікація протеїнів є характерною ланкою реалізації їх біологічної функції. У цьому процесі фосфорилювання є найпоширенішою посттрансляційною модифікацією білків. Його значення відображається в просторі, виділеному в геномі для кіназ. Гени для понад 500 кіназ були ідентифіковані у людини, що становить 1,7% усього геному. Функціонування клітини значною мірою визначається балансом активності кіназ і фосфатаз. Порушення цього балансу є патогенетичною основою багатьох захворювань – метаболічних, нейродегенеративних а також онкологічних. Встановлено важливу роль фосфатаз, зокрема протеїнфосфатази 2А (PP2A), у розвитку різних захворювань. PP2A належить до серин-треонін-фосфатаз і разом із PP1 відповідає за $\approx 90\%$ їхньої активності в еукаріотичних клітинах. Вона функціонує як гетеротримерний комплекс, який складається з трьох субодиниць: каркасної субодиниці А (PP2Aa або PP2A-A), каталітичної субодиниці С (PP2Ac або PP2A-C) та регуляторної субодиниці В (PP2Ab або PP2A-B). Як PP2Aa, так і PP2Ac, мають дві ізоформи (α та β), причому переважно експресується α -ізоформа. Субодиниця В має 15 генів, які можуть сплайсуватися для кодування 26 регуляторних субодиниць загалом. Це дозволяє утворення до 100 варіантів голоферментів, що визначає специфічність дії PP2A за субстратом і локалізацією (ядерна, цитоплазматична, примембранна) тощо. Фосфатаза бере участь у багатьох сигнальних шляхах (Wnt, mTOR, PI3K-Akt, MAPK), контролі клітинного циклу (G1→S), синтезі ДНК та ініціації мітозу. Зниження активності PP2A асоціюється з розвитком різних захворювань. При нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, порушення фосфатазної активності призводить до гіперфосфорилювання Тау-білка (МАРТ), що сприяє нейродегенерації. У онкології, зниження активності PP2A сприяє неконтрольованій проліферації клітин та виживанню пухлинних клітин. Інгібування функції PP2A, часто зумовлене абераційною експресією ендогенних інгібіторів (SET, SETBP1, CIP2A), сприяє розвитку патології. Їх детекція може виступати маркером пухлинного процесу, а блокада – відновлювати активність PP2A та пригнічувати кіназну активність. Стратегія використання фосфатази PP2A при певній патології може передбачати наступне: визначення рівня активності ферменту, детекція варіантів В субодиниці (субстратна специфічність), розробка специфічних модифікаторів.

Розуміння структурної організації та механізмів регуляції PP2A відкриває нові можливості для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на реалізацію її активності. Подальші дослідження в цій галузі можуть призвести до створення ефективних методів лікування онкологічних та інших захворювань, пов'язаних з дисфункцією PP2A.