

УДК 577.152

Т. Е. БЕДАРЕВА, Р. У. БЕЙСЕМБАЕВА, А. Т. МУРЗАГАЛИЕВА

ИЗОФОРМЫ ПРОСТАГЛАНДИН-Е₂-ИЗОМЕРАЗЫ*(Казахский национальный университет им. аль-Фараби)*

Даны современные представления по изоформам простагландин-Е₂-изомеразы (PGE₂-изомеразы). Рассмотрены структуры и свойства известных изоформ данного фермента: конституционных (сPGE₂-изомеразы и mPGE₂-изомеразы-2) и индуцируемой (mPGE₂-изомеразы-1). Конституционные формы PGE₂-изомеразы экспрессируются в большинстве клеток и функционально связаны с конституционными изоформами PGH-синтазы (PGH-синтаза-1, PGH-синтаза-3), поддерживающими определенный уровень простагландинов, необходимый для гомеостатической регуляции. Индуцируемая изоформа mPGE₂-изомеразы-1 предпочтительно связана с индуцируемой PGH-синтазой-2 для синтеза PGE₂, индуцированного различными провоспалительными агентами.

Простагландин-Е₂-изомеразы (PGE₂-изомеразы, К.Ф. 5.3.99.3) – фермент в составе простагландинсинтазной системы, ответственной за биосинтез простагландина Е₂ (PGE₂) – простаноида с многочисленными биологическими функциями, среди которых наиболее главной считают его роль в качестве медиатора боли в воспалительных реакциях [1–3].

Простагландинсинтазная система состоит из двух последовательно работающих ферментов – PGH-синтазы и PGH-конвертазы. PGH-синтаза (К.Ф. 1.14.99.1) катализирует конверсию арахидоновой кислоты в PGH₂, общий предшественник всех простаноидных продуктов. В настоящее время известны три изоформы PGH-синтазы, отличающиеся друг от друга физиологическими функциями – конституционные PGH-синтаза-1, PGH-синтаза-3 и индуцируемая PGH-синтаза-2 [4–6].

Особенность биосинтеза простагландинов заключается в том, что процесс образования PGH₂ не является органоспецифичным и протекает одинаково во всех органах и тканях [7]. Спецификация образования простагландинов той или иной структуры в том или ином органе осуществляется на уровне вторых ферментов простагландинсинтазной системы, трансформирующих PGH₂ в специфический для данного органа или ткани простагландин. Эти органоспецифичные ферменты синтеза простагландинов объединяют под общим названием PGH-конвертазы [7–9]. Например, в тромбоцитах тромбоксан-А-синтаза обеспечивает конверсию PGH₂ в мощный индуктор агрегации тромбоцитов, тромбоксан А₂; в мозге функционируют PGD₂- и PGE₂-изомера-

зы, обеспечивающие синтез PGD₂ и PGE₂ соответственно; в тканях репродуктивных органов – PGE₂-изомеразы и PGF_{2α}-редуктазы, катализирующие превращение PGH₂ в PGE₂ и PGF_{2α} соответственно [7,8].

PGE₂-изомеразы в зависимости от локализации фермента разделяют на цитозольные (сPGE₂-изомеразы) и микросомальные (mPGE₂-изомеразы) [10–17]. К цитозольным PGE₂-изомеразам относят цитозольную глутатионзависимую PGE₂-изомеразу [13] и две цитозольные глутатион-S-трансферазы, способные проявлять глутатионзависимую PGE₂-изомеразную активность [18,19]. К микросомальным простагландин-Е₂-изомеразам относят два известных в настоящее время фермента – mPGE₂-изомеразу-1 и mPGE₂-изомеразу-2.

Глутатионзависимая цитозольная PGE₂-изомеразы (сPGE₂-изомеразы) конституционно экспрессируется в широком ряду клеток и тканей [13]. Функционально этот фермент связан с двумя конституционными ферментами – фосфолипазой PLA₂, ответственной за высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, и PGH-синтазой-1, конвертирующей арахидоновую кислоту в PGH₂. Три конституционных фермента биосинтетического каскада, т.е. фосфолипаза PLA₂, PGH-синтаза-1 и сPGE₂-изомеразы, составляют метаболический путь синтеза PGE₂, требующийся для поддержания тканевого гомеостаза.

Цитозольная PGE₂-изомеразы – белок с молекулярной массой 23 кДа, способный образовывать гомодимеры, а также гетеродимеры с дру-

гими клеточными компонентами [13]. В свободном состоянии он встречается в клетках в виде мономера, реже – в виде димера, в котором мономеры связаны дисульфидными связями. N-концевые аминокислотные остатки (1 – 80) образуют компактный глобулярный домен, состоящий из 8 антипараллельных β -цепей.

На N-конце полипептидной цепи cPGE₂-изомеразы находится аминокислотный остаток (Tyr-9), служащий акцептором восстановленного глутатиона и необходимый для проявления каталитической активности фермента. Замена Tyr-9 на Asn-9 приводит к полному исчезновению PGE₂-изомеразной активности [20]. C-концевая часть молекулы содержит высококонсервативную аминокислотную последовательность 86-92 (WPRLTKE – три-про-арг-лей-тре-лиз-глу), обнаруженную у всех cPGE₂-изомераз исследованных видов животных [21].

После биосинтеза молекула cPGE₂-изомеразы в течение непродолжительного времени может оставаться связанной с мембранами разных типов клеток [22]. Этот фермент закрепляется в мембране при помощи гидрофобного C-концевого домена, состоящего из 35 аминокислотных остатков. Следует отметить, что после отделения от мембраны данный домен в молекуле фермента не обнаруживается. Важную роль в прикреплении белка к мембране играет также Cys-58 и, возможно, еще четыре цистеиновых остатка, образующие внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи. В настоящее время остается неясным механизм, позволяющий cPGE₂-изомеразе отделяться от трансмембранного C-концевого домена и функционировать в качестве цитозольного фермента.

Цитозольная PGE₂-изомераза – полифункциональный белок. Она функционирует в качестве фермента биосинтеза PGE₂, служит вспомогательным белком молекулярного шаперона Hsp90 и является компонентом рецептора стероидных гормонов (hsp-комплекс) и теломеразного комплекса [23]. Полифункциональность характерна и для других PGH-конвертаз. Например, PGD₂-синтаза, катализирующая конверсию PGH₂ в PGD₂ в центральной нервной системе, также связывает некоторые липофильные лиганды, такие, как биливердин, билирубин, и функционирует в качестве ретиноидных переносчиков [4].

Впервые cPGE₂-изомераза была охарактеризована как белок p23, кошаперон Hsp90, изменя-

ющий молекулярную функцию шаперона Hsp90 [21, 24-26]. Установлено, что Hsp90 играет критическую роль в регулировании функции cPGE₂-изомеразы, облегчая взаимодействие между cPGE₂-изомеразой и казеинкиназой СК-II. Эксперименты *in vitro* показали, что формирование тройного комплекса (cPGE₂-изомераза – казеинкиназа СК-II – Hsp90) увеличивает ферментативную активность cPGE₂-изомеразы путем ее фосфорилирования [27–33]. В клетках млекопитающих cPGE₂-изомераза фосфорилируется казеинкиназой СК-II в положениях Ser-113 и Ser-118 [34,35].

cPGE₂-изомераза становится функционально активной только после образования комплекса с казеинкиназой СК-II. Этому процессу способствует молекулярный шаперон Hsp90 [27]. Казеинкиназа СК-II связывает средний домен, а cPGE₂-изомераза – N-концевой домен фермента АТФ-азы, входящего в состав молекулы Hsp90 [36]. При этом Hsp90 действует в качестве закупоривающего белка, который сближает cPGE₂-изомеразу и казеинкиназу СК-II, пространственно позволяя, таким образом, их эффективное функциональное взаимодействие при физиологических условиях.

PGE₂-изомеразную активность проявляют некоторые ферменты, относящиеся к группе глутатион-S-трансфераз. Глутатион-S-трансферазы (GST) – главная группа детоксикационных ферментов, катализирующих конъюгацию восстановленного глутатиона с различными молекулами. Глутатион-S-трансферазы функционируют также в качестве лигандов, неферментативно связывающих ряд липофильных компонентов, включая стероидные гормоны. Все виды эукариот обладают многочисленными цитозольными и мембраносвязанными изоферментами глутатион-S-трансфераз. Цитозольные ферменты кодируются, по крайней мере, пятью отдаленно связанными семействами генов (классы α -, μ -, π -, σ - и τ -глутатион-S-трансферазы), тогда как микросомальные ферменты этого класса – глутатион-S-трансфераза и лейкотриен-S4-синтаза кодируются отдельными генами, каждый из которых возник отдельно от цитозольных изоформ [37–40].

Цитозольные глутатион-S-трансферазы μ -класса, GSTM-2-2 и -3-3, проявляющие PGE₂-изомеразную активность, были выделены из цитозоля клеток паренхимы и коры мозга человека

[18,19]. Их функционирование зависит от тиолов – глутатиона, 2-меркаптоэтанола или L-цистеина. PGE₂, синтезируемый в клетках мозга ферментами GSTM-2-2 и -3-3, может играть критическую роль в таких процессах, как болевая рецепция и регуляция температуры и сна [19].

В настоящее время известны две изоформы микросомальной простагландин-E₂-изомеразы – mPGE₂-изомеразы-1 и mPGE₂-изомеразы-2, локализованные совместно с изоферментами PGH-синтазы в перинуклеарной оболочке [41,42]. Эти две изоформы PGE₂-изомеразы отличаются друг от друга предпочтительной связью с определенными изоформами PGH-синтазы, требованием присутствия тиолов для проявления своей ферментативной активности и характером ответа на различные провоспалительные агенты [10,11,43–48].

Микросомальная PGE₂-изомеразы-1 (mPGE₂-изомеразы-1) является глутатионзависимым индуцируемым ферментом. Она предпочтительно связана с индуцируемой PGH-синтазой-2 и участвует в синтезе PGE₂, вызванном провоспалительными факторами. Однако, если PGH-синтаза-2 уже присутствует в клетке, mPGE₂-изомеразы-1 может регулировать также быстрый синтез PGE₂ [10,11, 49–51].

mPGE₂-Изомеразы-1 человека была успешно экспрессирована в *E.coli*, и бактериальные мембранные фракции, содержащие рекомбинантную mPGE₂-изомеразу-1, проявляли глутатионзависимую PGE₂-изомеразную активность [10]. mPGE₂-Изомеразы-1 – очень лабильный фермент, стабилизации его структуры *in vivo* способствует глутатион [52, 53]. Молекулярная масса этого фермента составляет 16 кДа, он способен образовывать гомотримеры.

mPGE₂-Изомеразы-1 является членом семейства мембраносвязанных белков метаболизма эйкозаноидов и глутатиона (MAPEG) [54–56]. Это семейство состоит из низкомолекулярных мембраносвязанных белков с разнообразными функциями, например микросомальная глутатионтрансфераза-1 (MGST-1) [57], белок, активирующий 5-липоксигеназу [59,59], mPGE₂-изомеразы-1 [54,55].

В настоящее время база данных семейства MAPEG насчитывает 136 белков, идентифицированных при геномном скрининге. Белки этого семейства найдены у прокариот и эукариот. Эукариотические белки семейства MAPEG разделяют на шесть подсемейств: микросомальные глутатион-трансферазы-1, -2 и -3, лейкотриен-С4-

синтаза (LTC4), белок, стимулирующий 5-липоксигеназу (FLAP) и микросомальные PGE₂-изомеразы [55,56]. Прокариотические белки разделяют на два подсемейства, из которых одно является уникальным, тогда как другое наиболее близко напоминает ферменты эукариотических подсемейств MGST2, FLAP, LTC4-синтазы [54-56].

Общее свойство для большинства белков семейства MAPEG всех видов животных – проявление глутатионтрансферазной активности, и только для представителей подсемейств MGST-1, -2, -3 и PGE₂-изомеразы характерна глутатионпероксидазная активность [56].

Глутатион-независимая mPGE₂-изомеразы-2 была обнаружена вначале в микросомальных фракциях сердца крысы, быка и обезьяны, а позднее в микросомах селезенки и матки крысы [54,53,60]. Она конституционно экспрессируется в различных клетках, и при воспалении или повреждении ткани ее количество заметно не увеличивается. mPGE₂-Изомеразы-2 может быть связана как с конституционной, так и с индуцируемой изоформами PGH-синтаз, с умеренным предпочтением PGH-синтазы-2. Эта изоформа PGE₂-изомеразы участвует в образовании PGE₂, вовлеченного как в гомеостаз, так и в патологию органа или ткани.

Ген, кодирующий mPGE₂-изомеразы-2, локализован на хромосоме человека 9q33-34, в локусе, где группируются гены, кодирующие PGH-синтазу-1 (9q32-33), mPGE₂-изомеразы-1 (9q34.3) и PGD-синтазу липокалинового типа (9q34.2-34.3) [12].

Молекула mPGE₂-изомеразы-2, выделенной из сердца быка, состоит из 290 аминокислотных остатков, ее молекулярная масса 33 кДа. Этот фермент образует гомодимеры и прикрепляется к мембране при помощи N-концевого гидрофобного домена [61].

Каталитический центр mPGE₂-изомеразы-2 образован двумя гидрофобными карманами, расположенными в V-форме у основания глубокой впадины глобулы, в центре которых Cys110 связывает субстрат (PGH₂) при помощи водородных связей [62].

У человека обнаружены две формы mPGE₂-изомеразы-2 – полноразмерная (mPGES-2-FL) и укороченная с N-конца на 22 аминокислотных остатка (mPGES-2-del-N) [44]. Эти ферменты, экспрессированные в *E.coli*, показывают одинаковую PGE₂-изомеразную активность *in vitro*. Следовательно, N-концевой гидрофобный домен

необязателен для каталитической функции фермента.

Показано, что $mPGE_2$ -изомераза-2 встречается в основном в виде формы, укороченной с N-конца [12]. Полноразмерная форма фермента – $mPGES-2-FL$ спонтанно конвертируется в укороченную с N-конца на 87 аминокислотных остатков форму, подобную по размеру $mPGES-2-del-N$ и соответствующую ферменту из сердца быка [60]. Вероятно, при образовании в клетках зрелого фермента $mPGE_2$ -изомераза-2 подвергается протеолитическому процессингу определенной протеазой между 87 и 88 аминокислотными остатками ((Ala-87/Glu-88)-Arg-Ser) или в другом сайте рядом с этим положением.

$mPGES-2-FL$ связана с мембранами аппарата Гольджи, после удаления N-концевого домена она распределяется в цитоплазме. $mPGES-del-N$ обладает слабой мембранной афинностью, что может способствовать ее присутствию в перинуклеарной области.

$mPGE_2$ -Изомеразы-2 приматов и мыши имеют низкую гомологию в пределах первых 48 N-концевых аминокислот, и высокую гомологию аланин- и лейцинбогатого гидрофобного региона (остатки 49-87). Вероятно, эта часть молекулы ответственна за связь полноразмерного фермента с мембранами аппарата Гольджи.

Итак, существуют три изоформы PGE_2 -изомеразы, различающиеся локализацией и селективно-функциональной связью с определенным изоферментом PGH-синтазы:

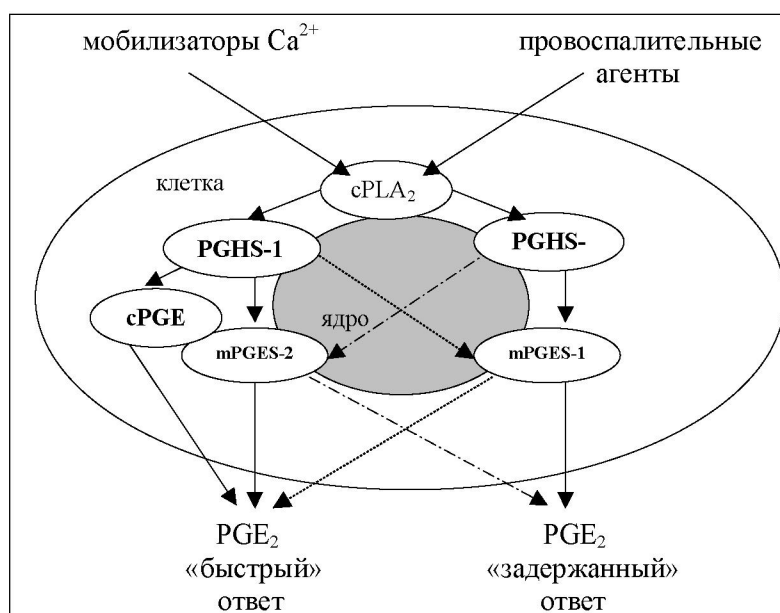
1. Цитозольная PGE_2 -изомераза – цитозольный фермент, предпочтительно связанный с PGH-синтазой-1.

2. Микросомальная PGE_2 -изомераза-1 – перинуклеарный фермент, функционирующий совместно с PGH-синтазой-2.

3. Микросомальная PGE_2 -изомераза-2 – транслоцируемый фермент, работающий с PGH-синтазой-1 или -2 в зависимости от их стимуляции.

На селективную связь изоформ PGH-синтазы и PGE -изомеразы значительно влияют изменения в поступлении арахидоновой кислоты (эндогенной или экзогенной) [9, 63]. Возможная модель этой связи схематически представлена на рисунке.

Согласно данной модели в клетке функционируют два пути синтеза PGE_2 , так называемые «быстрый» и «задержанный» ответы на различные индуцирующие факторы. «Быстрый» ответ происходит следующим образом: ионы Ca^{2+} активируют цитозольную фосфолипазу A_2 ($cPLA_2$), которая обеспечивает быстрое освобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов [64–66]. Далее арахидоновая кислота под



Схематическая модель функциональной связи между PGH-синтазами и простагландин- E_2 -изомеразами [63, с дополнениями]. Сокращения: $cPLA_2$ – цитозольная фосфолипаза A_2 ; PGHS-1, -2 – простагландин-H-синтаза-1 и -2; $cPGES$ – цитозольная простагландин- E_2 -изомераза, $mPGES-1, -2$ – мембраносвязанная простагландин- E_2 -изомераза-1 и -2; PGE_2 -простагландин E_2

действием конституционных ферментов, PGH-синтазы-1 и cPGE₂-изомеразы/mPGE₂-изомеразы-2 превращается в PGE₂. «Задержанный» ответ индуцируется провоспалительными агентами. При этом арахидоновая кислота постепенно высвобождается из мембранных фосфолипидов с помощью фосфолипазы PLA₂ и под действием индуцируемых ферментов PGH-синтазы-2 и mPGE₂-изомеразы-1 трансформируется в PGE₂ [67].

Связь между PGH-синтазой-1 и mPGE₂-изомеразой-1 имеет место только в том случае, когда большое количество арахидоновой кислоты поступает экзогенно или эндогенно, если происходит взрыв активности фосфолипазы cPLA₂. mPGE₂-Изомераза-2 может быть связана как с конституционной, так и с индуцируемой изоформами PGH-синтаз, в чем и проявляется ее уникальность, однако предпочтительно она функционально связана все же с PGH-синтазой-1 [68].

Таким образом, в клетке функционируют изоформы PGE₂-изомеразы, каждая из которых участвует в одном из трех путей биосинтеза PGE₂: фосфолипаза cPLA₂ – PGH-синтаза-1 – cPGE₂-изомераза, фосфолипаза cPLA₂ – PGH-синтаза-1 – mPGE₂-изомераза-2 и фосфолипаза cPLA₂ – PGH-синтаза-2 – mPGE₂-изомераза-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mnich S.J., Veenhuizen A.W., Monahan J.B., Sheehan K.C., Lynch K.R., Isakson P.C., Portanova J.P. Characterization of a monoclonal antibody that neutralizes the activity of prostaglandin E2 // J. Immunol. 1995. V.155. P. 4437-4444.
2. Portanova J.P., Zhang Y., Anderson G.D., Hauser S.D., Masferrer J.L., Seibert K., Gregory S.A., Isakson P.C. Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo // J. Exp. Med. 1996. V.184. P.883-891.
3. Ushikubi F., Segi E., Sugimoto Y., Murata T., Matsuoka T., Kobayashi T., Hizaki H., Tuboi K., Katsuyama M., Ichikawa A. et al. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3 // Nature (Lond). 1998. V.395. P.281-284.
4. Scholz H. Prostaglandins // Am J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2003. V.285. P.512-514.
5. Fitzpatrick F.A. and Soberman R. Regulated formation of eicosanoids. // J. Clin. Invest. 2001. V.107. P.1347-1351.
6. Soberman R.J. and Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling // J. Clin. Invest. 2003. V.111. P.1107-1113.
7. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные биорегуляторы. М.: МГУ, 1985.
8. Варфоломеев С.Д. Простагландины – новый тип биологических регуляторов // Биохимия.1996. Т.61. С.723.
9. Ueno N., Murakami M., Tanioka T. et all. Coupling between cyclooxygenase, terminal prostanoid synthase, and phospholipase A₂ // J. Biol. Chem. 2001. V.276. P.34918-34927.
10. Jakobsson P.-J., Thoren S., Morgenstern R., Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: A microsomal, glutathione – dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target // PNAS. 1999. V.96. P. 7220-7225.
11. Murakami M., Naraba H., Tanioka T., Semmyo N. et al. Regulation of prostaglandin E₂ biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E₂ synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2 // J. Biol. Chem. 2000. V.275. P.32783-32792.
12. Murakami M., Nakashima K., Kamei D., Masuda S., Ishikawa Y., Ishii T., Ohmiya Y., Watanabe K., and Kudo I. Cellular prostaglandin E2 production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenases-1 and -2 // J. Biol. Chem. 2003. V.278. P.37937 – 37947.
13. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N., Murakami M. and Kudo I. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E₂ synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E₂ biosynthesis // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P.32775-32782.
14. Forsberg L., Leeb L., Thoren S., Morgenstern R., Jakobsson P.-J. Human glutathione dependent prostaglandin E synthase: gene structure and regulation // FEBS Lett. 2000. V. 471. P. 78-82.
15. Giannico G., Mendez M., and LaPointe M. C. Regulation of the membrane-localized prostaglandin E synthases mPGES-1 and mPGES-2 in cardiac myocytes and fibroblasts // Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2005. V. 288. P.165-174.
16. Gudis K., Tatsuguchi A., Wada K., Futagami S., Nagata K., Hiratsuka T., Shinji Y., Miyake K., Tsukui T., Fukuda Y., Sakamoto C. Microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1, mPGES-2 and cytosolic PGES expression in human gastritis and gastric ulcer tissue // Lab. Invest. 2005. V.85. P.25-36.
17. Parent J., Fortier M. A. Expression and contribution of three different isoforms of prostaglandin E synthase in the bovine endometrium // Biol. Reprod. 2005. V.73. P.36-44.
18. Ogorochi T., Ujihara M., Narumiya S. Purification and properties of prostaglandin H-E isomerase from the cytosol of human brain: identification as anionic forms of glutathione S-transferase // J. Neurochem. 1987. V.48. P.900–909.
19. Beuckmann C.T., Fujimori K., Urade Y., Hayaishi O. Identification of Mu-class glutathione transferases M2–2 and M3–3 as cytosolic prostaglandin E synthases in the human brain // Neurochem. Res. 2000. V.25. P.733–738.
20. Han R., Smith T.J. Cytoplasmic prostaglandin E₂ synthase is dominantly expressed in cultured KAT-50 throcytes, cells that express constitutive prostaglandin-endoperoxide H synthase-2 // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P.36897-36903.
21. Weaver A.J., Sullivan W.P., Felts S.J., Owen B.A., Toft D.O. Crystal structure and activity of human p23, a heat shock protein 90 co-chaperone // J. Biol. Chem. 2000. V.275. P.23045–23052.
22. Vazquez-Tello L., Fan X., Joyal J.-S., Mancini J.A., Quiniou C., Clyman R. I., Gobeil F., Varma D.R., Chemtob S. Intracellular-specific colocalization of prostaglandin E2 synthases and cyclooxygenases in the brain // Am J. Physiol.

- Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2004. V.287. P.1155-1163.
23. Tanioka T., Nakatani Y., Kobayashi T., Tsujimoto M., Oh-ishi S., Murakami M., Kudo I. Regulation of cytosolic prostaglandin E₂ synthase by 90-kDa heat shock protein // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V.303. P.118-123.
24. Sullivan W.P., Owen B.A., Toft D.O. The influence of ATP and p23 on the conformation of hsp90 // J. Biol. Chem. 2002. V.277. P.45942-45948.
25. Freeman B.C., Felts S.J., Toft D.O., Yamamoto K.R. The p23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies // Genes Dev. 2000. V.14. P.422-434.
26. Hutchison K.A., Stancato L.F., Owens-Grillo J.K., Johnson J.L., Krishna P., Toft D.O., Pratt W.B. The 23-kDa acidic protein in reticulocyte lysate is the weakly bound component of the hsp foldosome that is required for assembly of the glucocorticoid receptor into a functional heterocomplex with hsp90 // J.Biol.Chem. 1995. V.270. P.18841-18847.
27. Kobayashi T., Nakatani Y., Tanioka T., Tsujimoto M. Regulation of cytosolic prostaglandin E synthase by phosphorylation // Biochem. J. 2004. V.381. P.59-69.
28. Bohlen S.P. Genetic and biochemical analysis of p23 and ansamycin antibiotics in the function of Hsp90-dependent signaling proteins // Mol. Cell. Biol. 1998. V.18. P.3330-3339.
29. Dittmar K.D., Demady D.R., Stancato L.F., Krishna P., Pratt W.B. Folding of the glucocorticoid receptor by the heat shock protein (hsp) 90-based chaperone machinery: the role of p23 is to stabilize receptor-hsp90 heterocomplexes formed by hsp90-p60-hsp70 // J.Biol.Chem. 1997. V.272. P.21213-21220.
30. Morishima Y., Kanelakis K.C., Murphy P.J.M., Lowe E.R., Jenkins G.J., Osawa Y., Sumahara R.K., Pratt W.B. The Hsp90 cochaperone p23 is the limiting component of the multiprotein Hsp90/Hsp70-based chaperone system in vivo where it acts to stabilize the client protein Hsp90 complex // J.Biol.Chem. 2003. V.278. P.48754-48763.
31. Oxelmark E., Knoblauch R., Arnal S., Su L.F., Schapira M., Garabedian M.J. Genetic dissection of p23, an Hsp90 cochaperone, reveals a distinct surface involved in estrogen receptor signaling // J.Biol.Chem. 2003. V.278. P.36547-36555.
32. Sullivan W.P., Owen B.A., Toft D.O. The influence of ATP and p23 on the conformation of hsp90 // J. Biol. Chem. 2002. V.277. P.45942-45948.
33. Zhu S., Tytgat J. Evolutionary epitopes of Hsp90 and p23: implications for their interaction // The FASEB Journal. 2004. V.8. P.940-947.
34. Miyata Y., Chambraud B., Radanyi C., Leclerc J., Lebeau M.C., Renoir J.M., Shirai R., Catelli M.G., Yahara I., Baulieu E.E. Phosphorylation of the immunosuppressant FK506-binding protein FKBP52 by casein kinase II: regulation of HSP90-binding activity of FKBP52 // PNAS. 1997. V.94. P.14500-14505.
35. Miyata Y., Yahara I. Interaction between casein kinase II and the 90-kDa stress protein, HSP90 // Biochemistry. 1995. V.34. P.8123-8129.
36. Meyer P., Prodromou C., Hu B., Vaughan C., Roe S.M., Panaretou B., Piper P.W., Pearl L.H. Structural and functional analysis of the middle segment of hsp90: implications for ATP hydrolysis and client protein and cochaperone interactions // Mol. Cell. 2003. V.11. P.647-658.
37. Pearson W.R., Vorachek W.R., Xu S.J., Berger R., Hart I., Vannais D., Patterson D. Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13 // Am. J. Hum. Genet. 1993. V.53. P.220-233.
38. Seidegard J., De Pierre J.W., Birberg W., Pilotti A., Pero R.W. Characterization of soluble glutathione transferase activity in resting mononuclear leukocytes from human blood // Biochem. Pharmacol. 1984. V.33. P.3053-3058.
39. Hayes J.D., Pulford D.J. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2001. V.30. P.445-600.
40. Singh S. P., Janecki A. J., Srivastava S. K., Awasthi S., Awasthi Y. C., Xia S. J., Zimniak P. Membrane association of glutathione S-transferase mGSTA4-4, an enzyme that metabolizes lipid peroxidation products // J. Biol. Chem. 2002. V.277. P.4232-4239.
41. Fuson A.L., Komlosi P., Unlap T.M., Bell P.D., Peti-Peterdi J. Immunolocalization of a microsomal prostaglandin E synthase in rabbit kidney // Am J. Physiol. Renal Physiol. 2003. V.285. P.558-564.
42. Lazarus M., Munday C.J., Eguchi N., Matsumoto S., Killian G.J., Kubata B.K., Urade Y. Immunohistochemical localization of microsomal PGE synthase-1 and cyclooxygenases in male mouse reproductive organs // Endocrinology. 2002. V.143. P.2410-2419.
43. Mancini J.A., Blood K., Guay J., Gordon R., Claveau D., Chan C.C., Riendeau D. Cloning, expression, and up-regulation of inducible rat prostaglandin E synthase during lipopolysaccharide-induced pyresis and adjuvant-induced arthritis // J. Biol. Chem. 2001. V.276. P.4469-4475.
44. Tanikawa N., Ohmiya, Y., Ohkubo, H., Hashimoto K., Kangawa, K., Kojima M., Ito S., Watanabe K. Identification and characterization of a novel type of membrane-associated prostaglandin E synthase // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V.291. P.884-889.
45. Matsumoto H., Naraba H., Murakami M., Kudo I., Yamaki K., Ueno A., Oh-ishi S. Concordant induction of prostaglandin E₂ synthase with cyclooxygenase-2 leads to preferred production of prostaglandin E₂ over thromboxane and prostaglandin D₂ in LPS stimulated rat peritoneal macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V.230. P.110-115.
46. Meadows J.W., Eis A., Brockman D.E., Myatt L. Expression and localization of prostaglandin E synthase isoforms in human fetal membranes in term and preterm labor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V.88. P.433-439.
47. Kamei D., Murakami M., Nakatani Y., Ishikawa Y., Ishii T., Kudo I. Potential role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in tumorigenesis // J. Biol. Chem. 2003. V.278. P.19396-19405.
48. Yoshimatsu K., Golijanin D., Paty P.B. et al. Inducible microsomal prostaglandin E synthase is overexpressed in colorectal adenomas and cancer // Clinical Cancer Research. 2001. V.7. P.3971-3976.
49. Kojima F., Naraba H., Sasaki Y., Okamoto R., Koshino T., Kawai S. Coexpression of microsomal prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in human rheumatoid synovial cells // J. Rheumatol. 2002. V.29. P.1836-1842.
50. Lazarus M., Kubata B.K., Eguchi N., Fujitani Y., Urade Y., Hayaishi O. Biochemical characterization of mouse

microsomal prostaglandin E synthase-1 and its colocalization with cyclooxygenase-2 in peritoneal macrophages // Arch. Biochem. Biophys. 2002. V.397. P.336–341.

51. Parent J., Chapdelaine P., Sirois J., Fortier M. A. Expression of microsomal prostaglandin E synthase in bovine endometrium: coexpression with cyclooxygenase type 2 and regulation by interferon- τ // Endocrinology. 2002. V.143. P.2936–2943.

52. Thoren S., Weinander R., Jegerschold S. S., Pettersson P.L., Samuelsson B., Hebert H., Hamberg M., Morgenstern R., Jakobsson P. Human microsomal prostaglandin E synthase-1: purification, functional characterization, and projection structure determination // J.Biol.Chem. 2003. V.278. P.22199–22209.

53. Watanabe K., Kurihara K., Tokunaga Y., Hayaishi O. Two types of microsomal prostaglandin E synthase: glutathione-dependent and -independent prostaglandin E synthases // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V.235. P.148–152.

54. Jakobsson P.J., Morgenstern R., Mancini J., Ford-Hutchinson A., Persson B. Common structural features of MAPEG – a widespread superfamily of membrane associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism // Protein Science. 1999. V.8. P.689–692.

55. Jakobsson P.-J., Morgenstern R., Mancini J., Ford-hutchinson A., Persson B. Membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism (MAPEG). A widespread protein superfamily // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V.161. P.20–24.

56. Bresell A., Weinander R., Lundqvist G., Raza H., Shimoji M., Sun T.-H., Balk L., Wiklund R., Eriksson J., Jansson C., Persson B., Jakobsson P.-J., Morgenstern R. Bioinformatic and enzymatic characterization of the MAPEG superfamily // FEBS J. 2005. V.272. P.1688–1703.

57. Weinander R., Mosialou E., DeJong J., Tu C.P., Dybukt J., Bergman T., Barnes H.J., Hoog J.O., Morgenstern R. Heterologous expression of rat liver microsomal glutathione transferase in simian COS cells and Escherichia coli // Biochem J. 1995. V.311. P.861–866.

58. Dixon R.A., Diehl R.E., Opas E., Rands E., Vickers P.J., Evans J.F. Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis // Nature. 1990. V.343. P.282–284.

59. Woods J.W., Evans J.F., Ethier D., Scott S., Vickers P.J., Hearn L., Heibin J.A., Charleson S., Singer I.I. 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes // J. Exp. Med. 1993. V.178. P.1935–1946.

60. Watanabe K., Kurihara K., Suzuki T. Purification and characterization of membrane-bound prostaglandin E synthase from bovine heart // Biochim. Biophys. Acta. 1999. V.1439. P.406–414.

61. Watanabe K., Ohkubo H., Niwa H., Tanikawa N., Koda N., Ito S., Ohmiya Y. Essential 110Cys in active site of membrane-associated prostaglandin E synthase-2 // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V.306. P.577–81.

62. Yamada T., Komoto J., Watanabe K., Ohmiya Y., Takusagawa F. Crystal structure and possible catalytic

mechanism of microsomal prostaglandin E synthase type 2 (mPGES-2) // J. Mol. Biol. 2005. V.348. P.1163–1176.

63. Murakami M., Kambe-Ohkura T., Kudo I. Functional coupling between phospholipase A2S and cyclooxygenases in immediate and delayed prostanoid biosynthetic pathways // Adv. Exp. Med. Biol. 2002. V.507. P.15–19.

64. Mounier C. M., Ghomashchi F., Lindsay M.R., James S., Singer A.G., Parton R.G., Gelb M.H. Arachidonic acid release from mammalian cells transfected with human groups II and X secreted phospholipase A2 occurs predominantly during the secretory process and with the involvement of cytosolic phospholipase A2- α // J.Biol.Chem. 2004. V.279(24). P.25024–25038.

65. Murakami M., Masuda S., Shimbara S., Bezzine S., Lazdunski M., Lambeau G., Gelb M. H. Cellular arachidonate-releasing function of novel classes of secretory phospholipase A2s (Groups III and XII) // J.Biol.Chem. 2003. V.278(12). P.10657–10667.

66. Singer A.G., Ghomashchi F., Le Calvez C., Bollinger J., Bezzine S., Rouault M. Interfacial kinetic and binding properties of the complete set of human and mouse groups I, II, V, X, and XII secreted phospholipases A2 // J.Biol.Chem. 2002. V.277(50). P.48535–48549.

67. Schade S., Bezugla Y., Kolada A., Kamionka S., Scheibe R., Dieter P. Diverse functional coupling of cyclooxygenase 1 and 2 with final prostanoid synthases in liver macrophages // Biochem. Pharmacol. 2002. V.64. P.1227–1232.

68. Murakami M., Nakatani Y., Tanioka T., Kudo I. Prostaglandin E synthase // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002. V.68. P.383–399.

Резюме

Простагландин E₂-изомеразаның изоформалары туралы соңғы көзқарастар берілген. Индукциялық (mPGES-1) және конституциялық (cPGES, mPGES-2) изомеразалардың құрылымы мен қасиеттері қаралған. PGE-изомеразаның конституциялық түрі көп жасушаларда экспрессияланады және функционалды түрде PGH-синтазалармен (PGHS-1, PGHS-3) байланысты. Олар проста-гландиндерді белгілі бір деңгейде ұстап тұрады. Индукциялық изоформа – mPGE₂-изомераза-1 көбіне индукциялық PGH-синтаза-2 мен байланысып әртүрлі қабыну агенттерінің әсерімен PGE₂ синтездеуге көмектеседі.

Summary

In the review modern representations on prostaglandin E synthase (PGES) are given. Structures and properties known isozymes the given enzyme are considered: constitutional (cPGES and mPGES-2) and induced (mPGES-1). Constitutional forms PGES-2 express in the majority of cells also are functionally connected with constitutional isozymes PGHS (PGHS-1, PGHS-3), supporting the certain level prostaglandins, necessary for homeostatic regulation. Induced isozyme – mPGES-1 – is preferably connected with induced PGHS-2 for assistance in synthesis PGE₂, induced by various proinflammatory agents.