

©Бунеева, Медведев

УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМАЯ ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКОВ В ПРОТЕАСОМАХ

О.А. Бунеева*, А.Е. Медведев

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул. 10, эл. почта: olbuneeva@gmail.com

Протеасомы – сложно организованные мультиферментные комплексы, присутствующие во всех прокариотических и эукариотических клетках, – осуществляют таргетную деградацию внутриклеточных белков. До последнего времени считалось общепринятым, что попаданию подлежащих протеасомной деградации белков в протеасому предшествует их убиквитинирование: АТР-зависимое присоединение (как правило, последовательно четырёх) остатков низкомолекулярного белка убиквитина, в котором участвуют убиквитин-активирующий фермент, убиквитин-конъюгирующий фермент и убиквитинлигаза. Меченные таким образом белки цитоплазмы и нуклеоплазмы затем подвергаются расщеплению в 26S протеасомах. Однако в последние годы становится всё более очевидным, что таким образом клетка избавляется лишь от части нежелательных белков. Многие белки могут расщепляться 20S протеасомой АТР-независимым способом и без предварительного убиквитинирования. Убиквитин-независимая деградация белков в протеасомах – относительно новое направление исследований роли убиквитин-протеасомной системы, которое уже сейчас вносит свои коррективы в существующие представления о протеасомной деградации белков и её регуляции. Одной из основных структурных предпосылок убиквитин-независимой протеасомной деградации является наличие неструктурированных областей в аминокислотных последовательностях белков, которые и обеспечивают взаимодействие с протеасомой. С учётом того, что у человека почти половина всех генов кодирует белки, содержащие определённый процент неупорядоченных участков, можно ожидать, что со временем количество белков, для которых показана убиквитин-независимая деградация, будет расти. Поскольку на долю 26S протеасом приходится всего 30%, а в клетках млекопитающих большая часть протеасом находится в виде 20S комплексов, очевидно, что убиквитин-независимый протеолиз, осуществляемый 20S протеасомой, представляет собой закономерный процесс удаления из клетки повреждённых белков и поддержания постоянного уровня внутренне неупорядоченных белков. При этом функциональная перегрузка этих частиц при старении и/или других видах патологических процессов, если она не сопровождается включением более радикальных механизмов элиминации повреждённых белков, органелл и целых клеток, имеет самые серьёзные последствия для всего организма.

Ключевые слова: убиквитин-протеасомная система деградации белков, протеасома, убиквитин-независимая деградация белков

DOI: 10.18097/PBMC20186402134

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что основной путь деградации белков в клетке – их расщепление с участием протеасом – сложно организованных мультиферментных комплексов, присутствующих во всех прокариотических и эукариотических клетках [1]. До последнего времени считалось общепринятым, что попадание белков в протеасому предваряется их убиквитинированием – АТР-зависимым присоединением (как правило, последовательно четырёх) остатков низкомолекулярного белка убиквитина с участием трёх типов ферментов: убиквитин-активирующего, убиквитин-конъюгирующего и убиквитинлигазы [2]. Меченные таким образом белки цитоплазмы и нуклеоплазмы затем подвергаются расщеплению в 26S протеасомах, состоящих из коровой части с коэффициентом седиментации 20S и регуляторных субчастиц, обеспечивающих узнавание убиквитинированных белков [3, 4]. Этот процесс обеспечивает своевременное удаление из клетки факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов, расщепление короткоживущих сигнальных белков, а также “синтезированных с ошибками” или повреждённых (например, в результате окисления) белков [5-7].

Однако в последние годы становится всё более очевидным, что таким образом клетка избавляется лишь от части белков. Подавляющее большинство их расщепляется собственно 20S протеасомой, причём этот процесс является АТР-независимым и не требует убиквитинирования белков.

1. СТРОЕНИЕ ПРОТЕАСОМЫ. 20S КОМПЛЕКС – ОСНОВНОЙ СПОСОБ СУЩЕСТВОВАНИЯ ПРОТЕАСОМЫ В КЛЕТКЕ

Основу 26S протеасомы млекопитающих (2,5 МДа) представляет цилиндрическая сердцевина (20S, CP – core particle) из четырёх колец ($\alpha\beta\gamma\delta$), каждое из которых представлено семью α или семью β субъединицами, кодируемыми 14-ю различными генами. Два внешних кольца состоят из субъединиц α типа и несут функцию “ворот”, через которые белковый субстрат попадает во внутреннюю каталитическую область. Два внутренних кольца образованы β субъединицами. Субъединицы $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ обладают соответственно каспазоподобной, трипсиноподобной и химотрипсиноподобной активностями, которые ингибируются различными фармакологическими агентами [8] (рис. 1).

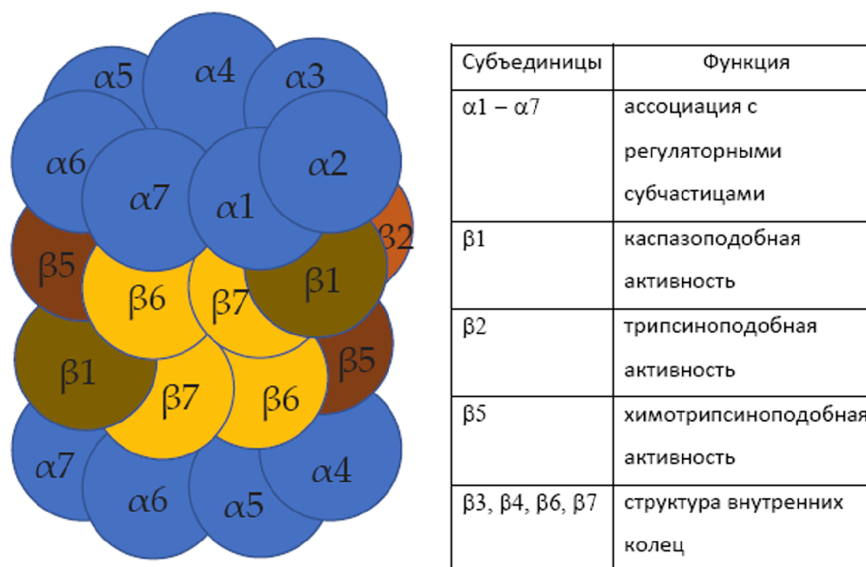


Рисунок 1. Схема строения коровой части протеасомы (20S протеасома).

Коровая 20S протеасома может связывать различные регуляторные частицы, влияющие на её протеолитическую активность и на пептидный профиль продуктов реакций. За ассоциацию 20S протеасомы с регуляторными субчастицами ответственны два её внешних кольца, состоящие из α субъединиц [9].

Наиболее известны 19S регуляторные субчастицы (19S, RP – regulatory particle), функция которых заключается в узнавании полиубиквитинированных белков-субстратов, их разворачивании, деубиквитинировании и направлении во внутреннее пространство 20S комплекса, где они расщепляются до олигопептидов [10]. 19S регуляторная субчастица локализуется в цитоплазме, ядре, а также может быть ассоциирована с эндоплазматическим ретикуломом. Она состоит из 19 различных субъединиц, 6 из которых (Rpt 1-6) относятся к АТРамам класса AAA, а тринадцать не обладают АТРазной активностью (Rpn 1-3 и Rpn 5-13). Участок 19S субчастицы, обращенный к цитозоли, образует симметричное кольцо из трёх димеров (N-кольцо). Шестичленное кольцо, образованное из АТРазных доменов, примыкает к α кольцу 20S комплекса. Субъединицы Rpn 6, Rpn 10 и Rpn 13 распознают убиквитинированные белки и связываются с ними [11-13], а Rpn 11 отщепляет убиквитин от белкового субстрата с участием АТФ [14]. Таким образом, N-кольцо связывает, разворачивает, отщепляет убиквитин от убиквитинированных субстратов и направляет их к АТРажному домену. Энергия гидролиза АТФ расходуется на активный транспорт субстратов в протеолитический 20S комплекс. Кроме того, АТРажное кольцо обладает шапероноподобной активностью и использует энергию гидролиза АТФ для окончательного разворачивания субстратов в процессе их перемещения к протеолитическому кору [15].

Помимо 19S субчастиц, есть и другие регуляторы протеасомы. PA28 (от английского *proteasome*

activator) (который называют также 11S) существует в двух основных формах: PA28αβ и PA28γ (или REGγ). PA28αβ состоит из двух субъединиц α и β массой по 28 кДа, экспрессируется в цитоплазме, индуцируется γ-интерфероном и усиливает способность 20S протеасомы расщеплять короткие пептиды [16] и окисленные субстраты [17, 18]. Этот регулятор может присоединяться к одному или обоим концам 20S коровой части протеасомы, может образовывать асимметричные PA28αβ-20S-19S протеасомы, способные гидролизовать короткие пептиды более эффективно по сравнению с 26S протеасомой [19]. В отличие от PA28αβ, PA28γ экспрессируется в ядре; он способствует MDM2-опосредованному убиквитинированию опухолевого супрессора p53 и нарушения экспрессии PA28γ провоцируют онкологические заболевания [20].

Регулятор PA200 представляет собой ядерный фосфопроtein массой 200 кДа, который усиливает пептидазную активность 20S протеасомы, присоединяясь к одному или обоим её внешним α кольцам и способствуя раскрытию входа в протеолитическую полость. Было показано также, что этот регулятор способен взаимодействовать с 26S протеасомой, образуя 19S-20S-PA200 гибридную протеасому [21]. Предполагают, что этот протеасомный активатор играет роль в репарации ДНК [22].

В процессе формирования протеасомы из 15S препропротеасомного комплекса в случае иммунного ответа, индуцированного γ-интерфероном, образуется иммунопротеасома, содержащая вместо субъединиц β1, β2, β5 альтернативные каталитические субъединицы β1i, β2i, β5i [23]. Иммунопротеасома обладает видоизменённой протеолитической активностью, что способствует накоплению пептидов с гидрофобными разветвлёнными C-концевыми аминокислотами, необходимых для эффективного процессинга антигена и его презентации молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I [24]. Также количество иммунопротеасом в клетке

увеличивается во время окислительного стресса [25] и при воспалении [26], так что, по-видимому, функции иммунопротеасом не ограничиваются только усилением иммунного ответа.

Несмотря на наличие различных активаторов, подавляющее большинство протеасом в клетке всё же находится в виде 20S комплексов.

Таким образом, данные структурного анализа протеасом противоречат первоначальному представлению о необходимости обязательного убиквитинирования таргетных белков, подлежащих деградации в протеасомах, а также о том, что в отсутствие двух регуляторных 19S субчастиц 20S-коровая часть протеасомы неактивна, и что только присоединение этих частиц формирует активную протеасому. Сегодня уже очевидно, что неубиквитинированные белки могут расщепляться протеасомой [27-30 и др.] и для этого наличие регуляторной субчастицы не обязательно (рис. 2).

2. СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ В ПРОТЕАСОМАХ

По мнению некоторых авторов, убиквитин-независимая деградация – сохранившийся с доубиквитинового периода архаический способ избавления от неправильно свёрнутых или отслуживших белков, либо вероятный альтернативный путь независимого от убиквитина расщепления белков, необходимый на случай неполадок в механизме регуляции запаса убиквитина [29]. Однако в последнее время гипотеза о том, что протеасомы в клетке существуют в основном в виде 20S-комплексов и во многих случаях играют

решающую роль в убиквитин-независимой деградации белков (например, в условиях окислительного стресса, при старении и развитии ряда сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний) [31], получает всё большее подтверждение.

Деградации непосредственно 20S протеасомой подвергаются белки, содержащие неструктурированные области, появившиеся в результате окисления, мутации или старения [27-32]. Подобное расщепление характерно и для так называемых внутренне неупорядоченных белков, то есть нативных белков, содержащих неупорядоченные участки (partly-folded proteins) [33] (см. табл. 1).

Деградация белков без характерной убиквитиновой “метки” может осуществляться как 20S, так и 26S протеасомой; существенным является наличие у белка неструктурированных участков. Иногда эти участки могут быть маскированы при образовании мультисубъединичных комплексов, а при диссоциации комплекса становятся доступными, создавая, таким образом, структурные предпосылки для деградации белка-субстрата в протеасоме и без предварительного убиквитинирования. Интересным примером является орнитиндекарбоксилаза. Этот фермент, катализирующий скорость-лимитирующую стадию биосинтеза полиаминов – декарбоксилирование орнитина с образованием путресцина – в активном и стабильном состоянии представляет собой гомодимер с двумя активными центрами. Связывание ингибиторного белка антизима приводит к диссоциации гомодимера и демаскировке С-концевых неструктурированных участков. В комплексе с антизимоном мономеры орнитиндекарбоксилазы попадают в 26S протеасому, где претерпевают

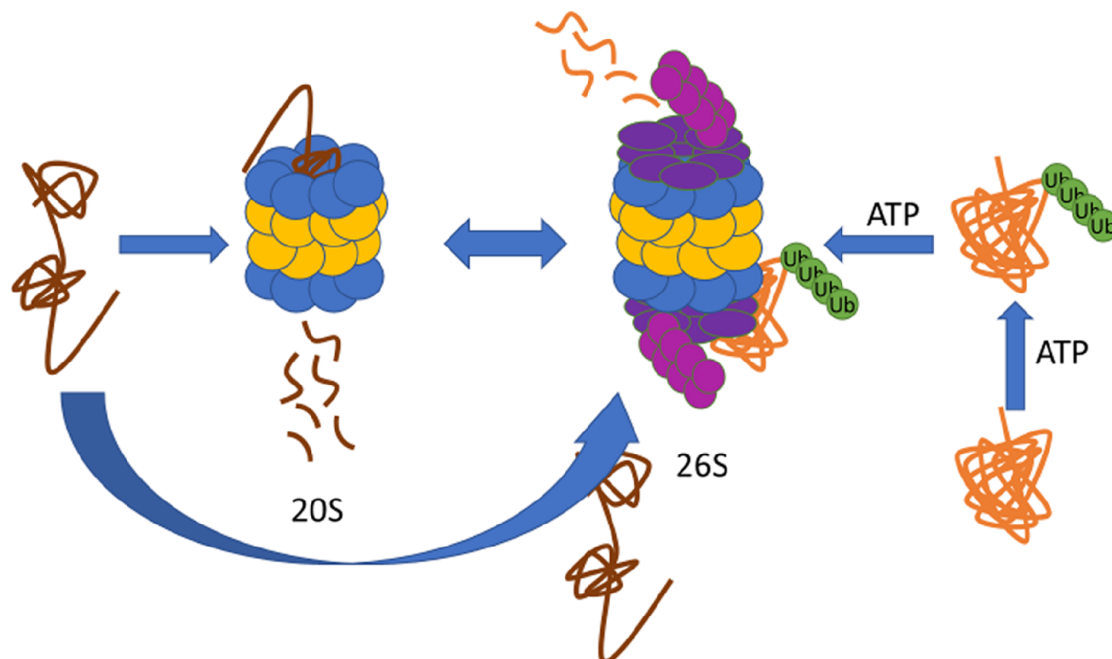


Рисунок 2. Протеасомная деградация структурированных белков и белков, содержащих неструктурированные области. В первом случае участвует 26S протеасома; убиквитинированные с участием АТФ белки присоединяются к регуляторной 19S части (правая сторона рисунка). Во втором случае неубиквитинированные белки расщепляются непосредственно 20S протеасомой (левая сторона).

Таблица 1. Белки, подвергающиеся убиквитин-независимой деградации, и их биомедицинская роль (адаптировано из [27] с дополнениями и изменениями)

Белок	Функция	Субклеточная локализация	Роль в развитии заболеваний	Процент неструктурированной области*	Ссылка
p21(Cip1 /Waf1)	регуляция клеточного цикла, ингибитор циклин-зависимой киназы	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	57(64)	34-36
p27Kip1	регуляция клеточного цикла, отвечает за его остановку в G1-фазе	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	98 (104)	37
p33	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	77(115)	38
p53	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл	ядро, цитоплазма, митохондрии	супрессор образования злокачественных опухолей	62(128)	39
p63	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	51(73)	40, 41
p73	транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	33(57)	39
PRb (белок ретинобластомы)	регуляция клеточного цикла, апоптоз	ядро	супрессор образования злокачественных опухолей	35(73)	42
BimEL (Bcl-2-interacting mediator of cell death EL)	проапоптотический белок	ядро, цитоплазма	супрессор образования злокачественных опухолей	38(62)	43
MCL-1 (myeloid cell leukemia 1)	антиапоптотический белок	ядро, цитоплазма, митохондрии	злокачественные опухоли	30(105)	44
c-Fos	фактор транскрипции	ядро, цитоплазма, митохондрии	злокачественные опухоли	33(88)	45
IκBα	ингибитор цикла NF-κB	ядро, цитоплазма, митохондрии	злокачественные опухоли	43(77)	46
Орнитин-декарбоксилаза	биосинтез полиаминов	ядро, цитоплазма, митохондрии	хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные, заболевания, болезнь Альцгеймера	15(32)	47
HIF-1α	фактор транскрипции	ядро, цитоплазма, митохондрии	злокачественные опухоли	55(108)	48
C/EBPα	фактор транскрипции	ядро, цитоплазма	миелопролиферативные заболевания	40(70)	49
PGC-1α	коактиватор транскрипции	цитоплазма, ядро	развитие неврологических заболеваний	96(178)	50
tau	стабилизация микротрубочек нейронов	микротрубочки	основной компонент нейрофибриллярных включений при болезни Альцгеймера	80(165)	51, 52
α-синуклеин	пресинаптический белок нейронов	пресинаптическая терминаль, ядерная оболочка, цитоплазма	основной компонент телец Леви при болезни Паркинсона	31(44)	53

Примечание. * В скобках даны количества аминокислотных остатков самого длинного неструктурированного участка.

убиквитин-независимое расщепление. В то же время, мономеры орнитиндекарбоксилазы, не связанные с антизисом, подвергаются убиквитин-независимой деградации 20S протеасомой [54].

Различные популяции одного и того же белка могут расщепляться как убиквитин-зависимым, так и убиквитин-независимым способом. Например, белки-супрессоры опухолевого роста p53 и p73 могут подвергаться деградации в протеасомах как в убиквитинированном, так и в неубиквитинированном состоянии; и эти процессы находятся в зависимости от первого мультиферментного комплекса дыхательной цепи переноса электронов (NAD(P)H:убихинон оксидоредуктазы типа I) и уровня NADH в клетке [39]. NAD(P)H:убихинон оксидоредуктаза осуществляет NADH-зависимое связывание p53 и p73 и таким образом защищает эти белки от 20S-опосредованной деградации (подробнее мы рассмотрим этот механизм в разделе 4).

3. РАЗНООБРАЗИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ БЕЛКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМОЙ ДЕГРАДАЦИИ В ПРОТЕАСОМАХ

В таблице 2 приведены примеры внутриклеточных белков, подвергающихся убиквитин-независимой деградации в протеасомах и имеющих отношение к развитию различных заболеваний человека.

Можно видеть, что убиквитин-независимому расщеплению в протеасомах подвергаются белки, участвующие в самых разных внутриклеточных процессах: поддержании структуры ДНК и хроматина, транскрипции, регуляции клеточного цикла и апоптоза, метаболизме, иммунном ответе, нейродегенерации, а также вирусные белки (подробно убиквитин-независимая деградация белков в связи с вирусной инфекцией рассмотрена в обзоре Hwang и соавт. [55]). Повышенная экспрессия или недостаток этих белков может привести к различным серьезным заболеваниям (онкологии, нейродегенеративным заболеваниям, вирусным инфекциям). Для многих из этих белков удалось показать их непосредственное связывание с той или иной субъединицей коровой части протеасомы. При этом в подавляющем большинстве случаев такое связывание провоцирует убиквитин-независимую деградацию этих белков (см. табл. 2).

Для доказательства убиквитин-независимой деградации белков и непосредственных белок-белковых взаимодействий между конкретной субъединицей протеасомы и определенным внутриклеточным белком используют различные методы: двугибридный анализ, аффинное связывание с последующим масс-спектрометрическим профилированием связавшихся белков, иммуноблоттинг тканевых экстрактов, продуктов бесклеточного синтеза или очищенных рекомбинантных белков с использованием соответствующих антител.

Так, используя МАЛДИ tandemную масс-спектрометрию, Kastle с соавторами удалось

показать на клетках меланомы WM-451-Lu, что значительное увеличение убиквитинированных белков в результате окислительного стресса (казалось бы, противоречащее сообщениям о том, что окисленные белки расщепляются 20S протеасомой убиквитин- и АТР-независимым способом) не связано с убиквитинированием окисленных белков. 24 специфических белка, которые убиквитинировались в этих условиях, относились к следующим функциональным группам: шапероны, белки энергетического метаболизма, цитоскелетные белки и белки, участвующие в трансляции. Напротив, большинство окисленных белков не подвергалось убиквитинированию. Авторы делают вывод, что убиквитинирование в случае окислительного стресса – не случайный процесс, необходимый для того, чтобы убрать окисленные белки (для этого как раз убиквитинирование не нужно), а процесс, затрагивающий группы белков со специфическими функциями [99].

Подробное руководство по исследованию убиквитин-независимой деградации орнитиндекарбоксилазы с участием 26S протеасом опубликовали Kahana и Reiss [100]. Они описывают способ получения и очистки рекомбинантных белков, методы выделения 26S протеасом, фракционирования лизата клеток, в котором система убиквитинирования отделена от убиквитина с целью прояснить необходимость убиквитинирования для деградации данного белка.

Убиквитин-независимую деградацию белков с участием 26S протеасом наблюдали у калмодулина [101], тропонина С [102], супрессора опухолей p53 [103], фактора транскрипции c-Jun [104].

Ряд белков подвергается убиквитин-независимой деградации с участием активатора протеасомы REGg [105-108].

Убиквитин-независимая деградация, опосредованная специфическим связыванием с 19S субчастицей 26S протеасомы, показана для белка ретинобластомы Rb и для Daxx (*Death domain associated protein*), мультифункционального белка, участвующего в регуляции транскрипции, апоптозе, канцерогенезе, борьбе с вирусной инфекцией. Оказалось, что опосредованная белком цитомегаловируса человека pp71 деградация как Daxx, так и Rb требует наличия как минимум трёх субъединиц 19S субчастицы (Rpn1, Rpt2, Rpn11) [109].

Исследуя транскрипционный фактор Fra-1, сверхэкспрессия которого наблюдается при многих видах рака и напрямую связана с ростом и миграцией опухолевых клеток, Pakay и соавт., используя различные культуры клеток, методы генной инженерии, коиммунопреципитационный анализ, масс-спектрометрию, доказали, что метаболизм белка Fra-1, подвергающегося убиквитин-независимой деградации, опосредован следующими процессами: ассоциация Fra-1 с субъединицей TBP-1 регуляторной 19S субчастицы протеасомы и регуляция С-концевого деграона белка с помощью сигнального пути RAS-ERK (от английского *extracellular signal-regulated kinase*) [110].

Таблица 2. Белки, подвергающиеся убиквитин-независимой деградации

Белок	Функция	Связь с заболеванием	Показано связывание с определённой субъединицей протеасомы*	Убиквитин-независимая деградация	Ссылка
Поддержание структуры ДНК и хроматина					
BAF57 (Brg-1-associated factor 57)	Компонент комплекса белков ремоделинга хроматина SWI/SNF	Различные виды рака	?	Поддержанию стехиометрии комплекса SWI/SNF способствует регуляторный механизм, переключающий убиквитин-зависимую и убиквитин-независимую деградацию BAF57	56
Top2 β	Топоизомераза II β играет роль в репарации ДНК	Различные виды рака	?	АТФазы 19S субъединицы рекрутируют 20S протеасому, где происходит убиквитин-независимая деградация Top2 β , что способствует освобождению двухцепочечных разрывов ДНК и их репарации	57
Регуляция транскрипции					
Id-1	Регулятор транскрипции, мишень для вирусных белков	Злокачественные образования, гепатит В	$\alpha 7$ (PSMA3)	Способствует убиквитин-зависимой протеасомной деградации вируса гепатита В HBX	58
I κ B α	Ингибитор транскрипционного фактора NF- κ B	Ангидротическая эктодермальная дисплазия	$\alpha 2$ (PSMA2)	Показана убиквитин-независимая и убиквитин-зависимая деградация	59-61
HIF-1 α (<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>)	Субъединица фактора транскрипции, определяющего клеточный ответ на гипоксию	Развитие опухолей	$\alpha 4$ (PSMA7)	Регулирует деградацию фактора HIF-1 α	62
Egr-1	Фактор транскрипции Регулятор белков-супрессоров опухолевого роста	Развитие опухолей	$\alpha 7$ (PSMA3)	?	63
Регуляция клеточного цикла, дифференцировки клеток и апоптоза					
Rab7	Регуляция клеточного деления и пролиферации Белок протоонкогена	Развитие опухолей	$\alpha 4$ (PSMA7)	?	64
Aurora/Ip11-related kinase 2 (Aurora-B)	Играет определяющую роль в цитокинезе	Развитие опухолей	$\alpha 7$ (PSMA3)	?	65
p21(Cip1 /Waf1)	Ингибитор циклин-зависимых киназ	Супрессор опухолей	$\alpha 7$ (PSMA3)	Способствует убиквитин-независимой протеасомной деградации	66
14-3-3 τ	Антиапоптотический регуляторный белок, связывающий различные сигнальные белки	Повышенная экспрессия при раке молочной железы	$\alpha 7$ (PSMA3)	Связывается с $\alpha 7$ (PSMA3), белком p21 и E3-убиквитинлигазой MDM2, таким образом способствуя убиквитин-независимой протеасомной деградации p21	67
PAI-2 (<i>plasminogen activator inhibitor-2</i>)	Относится к серпинам, влияет на экспрессию генов, пролиферацию и дифференциацию клеток	Антиапоптотический белок	$\beta 1$ (PSMB6)	Показано, что взаимодействие с субъединицей не связано с убиквитин-опосредованной деградацией	68
p27Kip1	Ингибитор циклин-зависимой киназы 1B: регулятор клеточного цикла	Супрессор опухолей	$\beta 1$ (PSMB6)	Вызывает протеасомную деградацию	69, 70
Rb	Белок ретинобластомы – один из регуляторов клеточного цикла	Супрессор опухолевого роста	$\alpha 7$ (PSMA3)	Связавшись с $\alpha 7$, E3-убиквитин-лигаза MDM2 способствует дальнейшему связыванию Rb, что ведёт к убиквитин-независимой протеасомной деградации Rb	71, 72

УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМАЯ ДЕГРАДАЦИЯ БЕЛКОВ В ПРОТЕАСОМАХ

Таблица 2. Белки, подвергающиеся убиквитин-независимой деградации (продолжение)

Белок	Функция	Связь с заболеванием	Показано связывание с определённой субъединицей протеасомы*	Убиквитин-независимая деградация	Ссылка
Fra-1 (Fos-related antigen-1) (is a member of the Activator Protein-1 (AP-1))	Компонент фактора транскрипции AP-1 (Activator Protein-1)	Развитие злокачественных опухолей	TBP-1 субъединица 19S субчастицы (субъединица Rpt5/S6a)	Способствует убиквитин-независимой протеасомной деградации	73
SMAD1 (Similar to Mothers Against Decapentaplegic homolog 2)	Регуляция пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза	Может участвовать как в развитии, так и в подавлении опухолевого роста	$\beta 7$ (PSMB4)	Способствует убиквитин-независимой протеасомной деградации	74
c-Myc	Регуляция клеточного роста, дифференцировки, апоптоза	Протоонкоген	?	Регуляторный белок AZ2, связавшись с c-Мус, способствует убиквитин-независимой протеасомной деградации	75
Сигнальные процессы, регуляция активности ферментов					
SRC-3/AIB1	Коактиватор рецептора стероидных гормонов	Сверхэкспрессия вызывает опухолевый рост	$\alpha 7$ (PSMA3)	Способствует попаданию в протеасому для последующей деградации	76
TrkA	Тропомиозин-рецепторная киназа A, участвует в фосфорилировании белков сигнальных путей MAPK-киназ	Играет роль в развитии опухолей	$\beta 6$ (PSMB1)	Способствует фосфорилированию $\beta 6$	77
Протекторные белки					
Hsp70	Белок теплового шока, действует как внутриклеточный шаперон, участвует в сворачивании и разворачивании белков	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, злокачественные опухоли	?	Наряду с убиквитинированием и деградацией 26S протеасомой, может также подвергаться убиквитин-независимой деградации 20S протеасомой	78
Процессы нейродегенерации					
Паркин	Убиквитин-протеинлигаза	Болезнь Паркинсона	$\alpha 4$ (PSMA7)	Связывание с $\alpha 4$ способствует попаданию белкового субстрата в протеасому	79
α -синуклеин	Пресинаптический белок нейронов	Болезнь Паркинсона	$\alpha 7$ (PSMA3)	Показана деградация 20S протеасомой	80
DJ-1	Шаперон, регулятор транскрипции	Болезнь Паркинсона	?	Показана деградация мутантной формы DJ-1 (L166P) 20S протеасомой	81
tau	Стабилизация микротрубочек нейронов	Болезнь Альцгеймера	?	Показана убиквитин-независимая деградация	82, 83
MBP (Myelin Basic Protein), основной белок миелина	Поддерживает структуру миелина, взаимодействуя с мембранными липидами, также участвует в проведении сигнала, связывании структурных элементов, полинуклеотидов	Рассеянный склероз	$\beta 1$ субъединица иммуно-протеасомы	Показана убиквитин-независимая деградация	84
DRP1	Деление митохондрий	Болезнь Альцгеймера	?	Показана убиквитин-независимая деградация	85
Метаболизм					
Орнитин-декарбоксилаза	Биосинтез полиаминов	Злокачественные опухоли	?	Показана убиквитин-независимая деградация димерной формы фермента 26S протеасомой при присоединении антизима. Мономерная форма подвергается убиквитин-независимой деградации 20S протеасомой	86, 87

Таблица 2. Белки, подвергающиеся убиквитин-независимой деградации (продолжение)

Белок	Функция	Связь с заболеванием	Показано связывание с определённой субъединицей протеасомы*	Убиквитин-независимая деградация	Ссылка
Тимидилат-синтаза	Метилирование дезоксиуридин-монофосфата с превращением его в тимидинмонофосфат – синтез пиримидинов	Злокачественные опухоли	Подробно изучена структура доменов, связывающихся с протеасомой (дегрон)	Убиквитин-независимая деградация как 20S, так и 26S протеасомой	29, 89
Иммунный ответ					
EMAP-II (<i>Endothelial-monocyte-activating polypeptide-2</i>)	Цитокин	Развитие воспаления, кардиопатии, болезнь Альцгеймера	$\alpha 4$ (PSMA7)	Связывание с протеасомой способствует деградации HIF-1 α в условиях гипоксии	90
NOD1 (<i>nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1</i>)	Внутриклеточный рецептор, связывающий бактериальные пептидогликаны	Развитие воспаления при ревматоидном артрите	$\alpha 4$ (PSMA7)	Связывание способствует протеасомной деградации	91
AID (<i>activation-induced cytidine deaminase</i>)	Индукцированная активацией цитидин-деаминаза	Синдром гипер-IgM	REG γ	Показана убиквитин-независимая деградация	92
Вирусные белки					
HCV белок F	Белок вируса гепатита С	Гепатит С	$\alpha 3$ (PSMA4) REG γ	Убиквитин-зависимая деградация	93
HCV коровый белок	Белок вируса гепатита С	Гепатит С	?	Показана убиквитин-независимая и убиквитин-зависимая деградация	94
NS3 NS5A	Белки вируса гепатита С	Гепатит С	?	Показана убиквитин-независимая деградация	95
EBNA3A EBNA3B EBNA3C	Белки вируса Эпштейн-Барра	Герпетическая инфекция	$\alpha 7$ (PSMA3)	Показана протеасомная деградация <i>in vitro</i>	96
Белок Tax вируса Т-клеточной лейкемии человека HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus)	Действует как транскриптор, вызывая транскрипцию вирусных белков, необходимых для репликации	Играет ключевую роль в гибели Т-клеток при Т-клеточном лейкозе и Т-клеточной лимфоме	$\beta 7$ (PSMB4)	Способствует протеасомной деградации p105, p65, I κ B α	97
pUL21 белок HCMV (Human cytomegalovirus)	Белки цитомегаловируса	Цитомегаловирусная инфекция	?	Показана убиквитин-независимая деградация	98

Примечание. * Для большинства в графе 4 показано связывание с субъединицами коровой части протеасомы (20S протеасомы); в скобках приведены названия генов, кодирующих эти субъединицы (Международная организация по изучению генома человека). Знак вопроса (?) показывает отсутствие данных о взаимодействии с конкретной субъединицей протеасом.

Протеомное профилирование препаратов мозга мышей с использованием Rpn10-субъединицы 19S протеасом выявило довольно обширную группу белков митохондрий, способных связываться с этим аффинным лигандом [111]. По данным биосенсорного анализа с использованием очищенных белков, идентифицированных в ходе протеомного профилирования, неубиквитинированные белки проявляли более высокое сродство к Rpn10-субъединице 19S протеасом, чем убиквитинированные [112].

Взаимодействие неубиквитинированных белков с рецепторными/регуляторными компонентами (19S) протеасом, по-видимому, следует рассматривать в контексте контроля поступления/доставки белков-субстратов для протеасомной деградации.

Протеомное профилирование митохондриальных препаратов мозга четырёх групп экспериментальных животных (контрольных, получавших нейротоксин МФТП, нейропротектор изатин, а также сочетанные инъекции МФТП и изатина) выявило существование конститутивного и вариабельного пулов

Rpn10-связывающих белков. Конститутивный пул, нечувствительный к влиянию нейротоксина МФТП и нейропротектора изатина, включал ингибиторы протеаз, гистоны, МАРК (митогенактивируемую протеинкиназу) и аполипопротеин А-I. В настоящее время становится все более очевидным, что серпины (ингибиторы сериновых протеаз) не только контролируют активность определенных классов протеаз, но также регулируют пролиферацию клеток и апоптоз [113]. Мутантные серпины подвергаются деградации ферментами UPS [114], конъюгат серпина 2a с гомологом убиквитина был обнаружен в активированных макрофагах [115]. Недавно показано, что аполипопротеин А-I – главный белковый компонент липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – ассоциирован с митохондриями [116], а гликированные ЛПВП индуцируют апоптоз клеток, вызывая нарушение функций митохондрий [117]. Учитывая известное взаимодействие МАРК с митохондриями [118], субмитохондриальную локализацию гистонов [119, 120], важную роль МАРК-зависимого фосфорилирования гистонов в развитии апоптоза [121], а также охарактеризованные функциональные связи обнаруженных в данной работе индивидуальных белков, есть основание предположить, что конститутивный пул Rpn10-связывающих белков митохондрий мозга имеет отношение к регуляции апоптоза.

Репертуар белков варибельного пула Rpn10-связывающих белков митохондрий мозга чувствителен к воздействию МФТП и нейропротектора изатина. С учётом того, что изатин стимулирует апоптоз у различных клеток [122-125], а его аналоги действуют как индуцирующие апоптоз ингибиторы убиквитин-протеасомной системы [126, 127], есть веские основания считать, что вызванное нейропротектором изатином изменение репертуара Rpn10-связывающих белков митохондрий мозга способствует переключению механизма целенаправленной элиминации отдельных поврежденных белков в протеасомах на более эффективное (“глобальное”) удаление поврежденных органелл и клеток.

4. СПОСОБЫ РЕГУЛЯЦИИ УБИКВИТИН-НЕЗАВИСИМОЙ ПРОТЕАСОМНОЙ ДЕГРАДАЦИИ

Несмотря на то, что в отличие от регуляции расщепления убиквитинированных белковых субстратов 26S протеасомами, регуляция убиквитин-независимой протеасомной деградации белков изучена не так подробно, к настоящему моменту известны некоторые механизмы, влияющие на интенсивность этого процесса.

В условиях окислительного стресса, когда необходимо быстро убрать из клетки множество поврежденных белков, происходит усиленная **диссоциация 26S протеасом** на их регуляторные и коровые субкомплексы. Например, в культуре клеток опухолевых миелобластов человека (K-562) в условиях окислительного стресса шаперон Hsp70 участвует в диссоциации 26S протеасом, стабилизируя 19S регуляторный комплекс, и в реассоциации

26S протеасом через несколько часов после стрессового воздействия [128].

Соотношение 20S и 26S протеасом в клетке зависит также от её **метаболического статуса**. В частности, низкая концентрация NADH (и, соответственно низкое соотношение NADH:NAD⁺) способствует диссоциации 26S протеасом млекопитающих и накоплению 20S комплексов [129]. В условиях нарушения энергетических функций митохондрий, вызванного как острым, так и длительным введением ингибиторов дыхательных комплексов, происходит диссоциация 26S протеасом и увеличение количества 20S комплексов. По-видимому, в условиях дефицита АТФ идёт переключение энергозатратного механизма убиквитин-зависимой деградации белков на энергосберегающий механизм быстрого избавления от большого количества образовавшихся в данных условиях повреждённых развёрнутых белков с помощью убиквитин-независимой деградации 20S протеасомами [130].

Включение и выключение убиквитин-независимой протеасомной деградации белков регулируется также **с помощью специальных белков – протеасомных активаторов РА** (proteasome activator), цитозольных РА28αβ и ядерных (РА28γ и РА200) (о них речь шла в разделе 1). Регуляторы РА28αβ и РА28γ образуют соответственно гетеро- и гомопентамерные кольца, которые взаимодействуют с α-кольцом 20S протеасомного комплекса и вызывают структурные перестройки, приводящие к раскрытию “ворот”, через которые повреждённые белки попадают к каталитической области протеасомы. Мономерный активатор РА200 способен активировать 20S протеасому таким же образом, как и мультисубъединичные активаторы РА28 [131-134]. Подробно об этом типе регуляции в различных физиологических условиях рассказано в обзоре [27].

Преобладание процесса убиквитин-независимой деградации клеточных белков в протеасомах может быть достигнуто и **на генном уровне** [134-139]. Например, стимуляция экспрессии 20S протеасом вызывается фактором транскрипции Nrf2, основным регулятором генно-опосредованного ответа на окислительный стресс. Kwak и соавт., изучавшие протекторный эффект соединения растительного происхождения сульфорафана при повреждении клеток мышечной нейробластомы при окислительном стрессе показали, что сульфорафан активирует фактор Nrf2, ускоряющий экспрессию каталитических β-субъединиц 20S протеасомы, что усиливает протеолитическую активность в клетках [140].

Ещё один способ регуляции убиквитин-независимой протеасомной деградации заключается в замене “обычных” каталитических субъединиц, из которых состоит 20S протеасома (β1, β2, β5), на специфические субъединицы **иммунопротеасомы** (LMP2 (β1i), LMP7(β5i), MECL-1(β2i)) [141-143]. Основной функцией иммунопротеасомы всегда считался процессинг пептидных антигенов для их последующего связывания с молекулами МНС I класса. В комплексе с МНС (от английского

major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости) пептидные антигены активируют Т-лимфоциты. Оказалось, однако, что иммунопротеасомы играют важную роль в процессах удаления поврежденных белков в ответ на условия стресса. Более того, связывая специфические регуляторы 20S протеасомы, такие, как PA28 $\alpha\beta$, иммунопротеасомы проявляют более высокую удельную активность и большую способность расщеплять окисленные белки [17].

Активация и инактивация 20S протеасомы может также зависеть от **связывания специфических регуляторных белков**. В качестве таких регуляторов могут выступать NAD(P)H:хинооксидоредуктазы 1 и 2 (NQO1 и NQO2), белок теплового шока Hsp90, поли(ADP-рибоза)полимераза 1 (PARP-1).

NAD(P)H:хинооксидоредуктаза 1 – флавопротеин, который, помимо важной роли в восстановительной биоактивации ряда хинонов, способен непосредственно связываться с 20S протеасомой и защищать ряд белков от убиквитин-независимой деградации. Эти белки, как правило, содержат большой процент неструктурированных областей и играют важную роль в канцерогенезе. К ним относятся транскрипционные факторы онкосупрессоры p33, p53, p63, протоонкогены c-Fos и C/EBP α , регулятор клеточного цикла p73 α , регулятор биогенеза митохондрий. К этой же группе белков относится и коактиватор транскрипции белок PGC-1 α , представляющий большой интерес в клинике нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Хантингтона, латеральный амиотрофический склероз) [39, 41, 45, 144-146]. Показано, что частью этого регуляторного механизма служит стабильность NAD(P)H:хинооксидоредуктазы 1, которая определяется внутриклеточным уровнем её кофактора – FAD. Связываясь с FAD, фермент приобретает компактную структуру, а лишённая FAD апоформа NAD(P)H:хинооксидоредуктазы 1 имеет частично развернутую конформацию и поэтому становится субстратом 20S протеасомы. Таким образом, с одной стороны NAD(P)H:хинооксидоредуктаза 1 тормозит протеолитическую активность протеасомы, а с другой стороны протеасома, связываясь с этим ферментом в его апоформе, регулирует его уровень в клетке [146].

NAD(P)H:хинооксидоредуктаза 2, уровень которой повышается при стрессе, способна защищать белки с большим процентом неструктурированных областей от 20S-протеасомной деградации при действии канцерогенов или ионизирующего излучения. Этот фермент тормозит деградацию белков при взаимодействии с ними; и его защитная роль, по-видимому, не зависит от действия NAD(P)H:хинооксидоредуктазы 1 [147, 148].

Ещё один регуляторный белок, контролирующий каталитическую активность 20S протеасомы, – белок теплового шока Hsp90. Помимо того, что этот белок стабилизирует поврежденные белки и препятствует их агрегации, он способен непосредственно связываться с 20S-протеасомой и защищать её от инактивации при окислительном стрессе [149, 150].

Поли(ADP-рибоза) полимераза-1 (PARP-1) – один из основных белков, обеспечивающих репарацию повреждённой ДНК – также может являться регулятором 20S протеасомы. Полимеры ADP-рибозы, как и аутомодифицированные молекулы PARP-1, могут взаимодействовать с 20S-протеасомой, способствуя повышению её активности [151]. Напротив, ингибирование PARP-1 приводит к снижению протеолитической активности в ядре [152]. Таким образом, поли(ADP-рибоза) полимераза-1 играет важную роль в удалении повреждённых белков из ядра клетки.

Еще один механизм регуляции расщепления белков 20S протеасомой осуществляется **с помощью белков, которые могут узнавать и специфически метить субстраты** для их последующей деградации. Например, показана вспомогательная роль E3-убиквитинлигазы Mdm2 (от английского *Mouse double minute 2 homolog*), фермента, который направляет деградацию белка p21 по 20S-протеасомному пути, способствуя ассоциации p21 и α 7-субъединицы протеасомы и непосредственно убиквитин-независимому расщеплению p21 [153]. В этом процессе также участвует белок 14-3-3- γ , усиливая связь между Mdm2, p21 и α 7-субъединицей протеасомы [67].

Посттрансляционные модификации различных субъединиц 20S протеасомы также влияют на её активность. Например, фосфорилирование α 4-субъединицы протеасомы тирозинкиназами c-ABL и ARG приводит к потере пептидазной активности [154]. В то же время, фосфорилирование α 3- и α 4-субъединиц тирозинкиназой Plk (polo-like kinase) способствует повышению протеолитической активности 20S протеасомы [155]. Дефосфорилирование как 20S, так и 19S субчастиц 26S протеасомы под влиянием γ -интерферона вызывает диссоциацию 26S протеасомы и усиливает активность 20S протеасомы [156].

Компартментализация (регуляция субклеточной локализации различных компонентов клетки) также представляет собой регуляторный механизм. Это относится и к 20S протеасомам, которые в клетках млекопитающих составляют до 1% всего клеточного белка. Большинство 20S протеасом находится в цитоплазме. Некоторое их количество присутствует и в ядре, где они локализованы в нуклеоплазме, а также ассоциированы с различными ядерными структурами [157]. Они также могут быть ассоциированы с цитоскелетом и мембранами различных органелл, в частности, эндоплазматического ретикулума, где участвуют в деградации связанных с мембранами субстратов [158]. Показано, что в ответ на различные воздействия происходит перераспределение протеасом в клетке [159-161]. Более того, при различных стрессовых воздействиях, например, при разного рода повреждениях или заболеваниях, включая различные формы рака, существенно увеличивается число внеклеточных 20S протеасом (в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, жидкости бронхоальвеолярного лаважа) [162-168].

Протеомный анализ очищенных внеклеточных протеасом выявил наличие только E3 компонента убиквитин-конъюгирующей системы [168].

С учётом того, что между уровнем внеклеточных протеасом и маркерами клеточной гибели нет тесной корреляции, представляется маловероятным появление внеклеточных 20S протеасом за счёт гибели клеток [169-174]. С другой стороны, в отсутствие основных регуляторов и полноценной убиквитин-конъюгирующей системы очевидно, что функциональная роль таких внеклеточных протеасом будет связана с деградацией именно неубиквитинированных белков.

Для **окислительного стресса** характерна убиквитин-независимая деградация белков [175]. Для ряда белков было показано, что окислительный стресс способствует переключению убиквитин-зависимой деградации белков 26S протеасомой на убиквитин-и АТР-независимое расщепление белков 20S протеасомой с присоединённым к ней регулятором PA28 γ (или REG γ). В частности, такой механизм работает в случае супрессора опухолей p21 и корового белка гепатита С. Протеасомная деградация окисленных белков подробно описана в обзоре [31].

5. ПЕРЕГРУЗКА ПРОТЕАСОМ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ

Существование независимых входов в протеасому белков-субстратов, наличие множественных механизмов переключения работы протеасом с убиквитин-зависимого на убиквитин-независимый режимы работы может сопровождаться перегрузкой протеасом особенно в условиях раскоординированной работы “переключателей” [176-178]. Например, Brégégère и соавт., исследуя протеолитическую активность протеасом в монослое кератиноцитов человека *in situ* с помощью пермеабилзации клеток и флуорогенных субстратов, показали, что, несмотря на накопление в стареющих клетках неправильно свернутых окисленных и поврежденных белков, активность 26S протеасом при этом не увеличивается, а даже несколько уменьшается. Таким образом, протеасомы в стареющих клетках перегружены частично развернутыми белковыми субстратами [176].

Исследуя причины наследственной дегенерации сетчатки глаза, Lobanova и соавт. обнаружили, что у мышей, нокаутных по γ -субъединице основного функционального белка палочек трансдукцина, накапливается огромное количество β -субъединиц этого белка, которые в отсутствие γ -субъединиц не могут правильно сворачиваться с образованием $\beta\gamma$ -субкомплекса. Авторы считают, что причина дегенерации фоторецепторов в этом случае заключается в том, что протеасомы перегружены слишком большим количеством неправильно свернутых белков. Они подчеркивают роль протеасомной недостаточности в развитии множественных дегенеративных заболеваний сетчатки [179].

Cenci и соавт., исследуя влияние протеасомных ингибиторов на клетки множественной миеломы человека и В-клеточной лимфомы мышей, пришли к выводу, что сочетание усиленного синтеза белка с невысокой протеолитической активностью 26S протеасом само по себе чрезвычайно вредно для плазматических клеток и влияет на их жизнеспособность и чувствительность к ингибиторам [180].

Приведенные примеры показывают, что функциональная перегрузка протеасом играет важную роль в развитии клеточной дегенерации.

Существование различных механизмов протеасомной деградации белков и возможность их взаиморегуляции, а также подключение в необходимых случаях процессов автофагии способствуют избеганию перегрузки протеасом и своевременному удалению из клетки короткоживущих, неправильно свернутых, повреждённых в результате старения или стресса белков [177, 178].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Убиквитин-независимая деградация белков в протеасомах – относительно новое направление исследований роли убиквитин-протеасомной системы, которое уже сейчас вносит свои коррективы в существующие представления о протеасомной деградации белков и ее регуляции. С учётом того, что у человека почти половина всех генов кодирует белки, содержащие определенный процент неупорядоченных участков [181], можно смело предположить, что со временем количество белков, для которых показана убиквитин-независимая деградация, будет расти. К тому же, лишь около 30% протеасом в клетках млекопитающих представлены 26S протеасомами, тогда как большая часть протеасом находится в виде 20S комплексов [182, 183]. Поэтому логично заключить, что убиквитин-независимый протеолиз, осуществляемый 20S протеасомным комплексом, вовсе не является чем-то исключительным, а представляет собой закономерный процесс удаления из клетки повреждённых белков и поддержания постоянного уровня внутренне неупорядоченных белков. При этом функциональная перегрузка этих частиц при старении и/или других видах патологических процессов, если она не сопровождается включением более радикальных механизмов элиминации повреждённых белков, органелл и целых клеток, имеет самые серьёзные последствия для всего организма.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы. Собственные результаты, приведенные в данном обзоре, получены при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-04-00173). Авторы благодарны Н.И. Бунееву за помощь в оформлении данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka K. (2009) Proc. Jpn. Acad., Ser. B 85, 12-36.
2. Hershko A., Ciechanover A. (1998) Annu. Rev. Biochem., **67**, 425-479.
3. Driscoll J., Goldberg A.L. (1990) J. Biol. Chem., **265**, 4789-4792.
4. Hershko A., Ciechanover A. (1992) Annu. Rev. Biochem., **61**, 761-807.
5. Schmidt M., Finley D. (2014) Biochim. Biophys. Acta, **1843**, 13-25.
6. Schwartz A.L., Ciechanover A. (2009) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **49**, 73-96.
7. Goldberg A.L. (2003) Nature, **426**, 895-899.
8. Borissenko L., Groll M. (2007) Chem. Rev., **107**, 687-717.
9. Sharon M., Witt S., Felderer K., Rockel B., Baumeister W., Robinson C.V. (2006) J. Biol. Chem., **281**, 9569-9575.
10. Kish-Trier E., Hill C.P. (2013) Annu. Rev. Biophys., **42**, 29-49.
11. Husnjak K., Elsasser S., Zhang N., Chen X., Randles L., Shi Y., Hofmann K., Walters K.J., Finley D., Dikic I. (2008) Nature, **453**, 481-488.
12. Elsasser S., Chandler-Militello D., Müller B., Hanna J., Finley D. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 26817-26822.
13. Finley D. (2009) Annu. Rev. Biochem., **78**, 477-513.
14. Lasker K., Forster F., Bohn S., Walzthoeni T., Villa E., Unverdorben P. et al. (2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **109**, 1380-1387.
15. Glickman M.H., Raveh D. (2005) FEBS Lett., **579**, 3214-3223.
16. Dubiel W., Pratt G., Ferrell K., Rechsteiner M. (1992) J. Biol. Chem., **267**, 22369-22377.
17. Pickering A.M., Davies K.J.A. (2012) Arch. Biochem. Biophys., **523**, 181-190.
18. Zhang Y., Liu S., Zuo Q., Wu L., Ji L., Zhai W., Xiao J., Chen J., Li X. (2015) Free Radic. Biol. Med., **82**, 42-49.
19. Cascio P., Call M., Petre B.M., Walz T., Goldberg A.L. (2002) EMBO J., **21**, 2636-2645.
20. Roessler M., Rollinger W., Mantovani-Endl L., Hagmann M.L., Palme S., Berndt P. et al. (2006) Mol. Cell. Proteomics, **5**, 2092-2101.
21. Ortega J., Heymann J.B., Kajava A.V., Ustrell V., Rechsteiner M., Steven A.C. (2005) J. Mol. Biol., **346**, 1221-1227.
22. Ustrell V., Hoffman L., Pratt G., Rechsteiner M. (2002) EMBO J., **21**, 3516-3525.
23. Griffin T.A., Nandi D., Cruz M., Fehling H.J., Kaer L.V., Monaco J.J. et al. (1998) J. Exp. Med., **187**, 97-104.
24. Kloetzel P.M., Ossendorp F. (2004) Curr. Opin. Immunol., **16**, 76-81.
25. Pickering A.M., Davies K.J.A. (2012) Arch. Biochem. Biophys., **523**, 181-190.
26. Kimura H., Caturegli P., Takahashi M., Suzuki K. (2015) J. Immunol. Res., 2015:541984. doi: 10.1155/2015/541984. Epub 2015 Oct 8. Review.
27. Ben-Nissan G., Sharon M. (2014) Biomolecules, **4**, 862-884.
28. Orłowski M., Wilk S. (2003) Arch. Biochem. Biophys., **415**, 1-5.
29. Erales J., Coffino P. (2014) Biochim. Biophys. Acta, **1843**, 216-221.
30. Sánchez-Lanzas R., Castaño J.G. (2014) Biomolecules, **4**, 1140-1154.
31. Raynes R.I., Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. (2016) Molec. Aspects Med., **50**, 41-55.
32. Morozov A.V., Spasskaya D.S., Karpov D.S., Karpov V.L. (2014) FEBS Letts., **588**, 3713-3719.
33. Uversky V.N., Oldfield C.J., Dunker A.K. (2005) J. Mol. Recognit., **18**, 343-384.
34. Li X., Amazit L., Long W., Lonard D.M., Monaco J.J., O'Malley B.W. (2007) Mol. Cell, **26**, 831-842.
35. Sheaff R.J., Singer J.D., Swanger J., Smitherman M., Roberts J.M., Clurman B.E. (2000) Mol. Cell, **5**, 403-410.
36. Zhang Z., Wang H., Li M., Agrawal S., Chen X., Zhang R. (2004) J. Biol. Chem., **279**(16), 16000-16006.
37. Tambyrajah W.S., Bowler L.D., Medina-Palazon C., Sinclair A.J. (2007) Arch. Biochem. Biophys., **466**, 186-193.
38. Garate M., Wong R.P., Campos E.I., Wang Y., Li G. (2008) EMBO Rep., **9**, 576-581.
39. Asher G., Tsvetkov P., Kahana C., Shaul Y. (2005) Genes Dev., **19**, 316-321.
40. Rokah O.H., Shpilberg O., Granot G. (2010) PLoS One, **5**, e11401.
41. Patrick B.A., Gong X., Jaiswal A.K. (2011) Oncogene, **30**, 1098-1107.
42. Kalejta R.F., Shenk T. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 3263-3268.
43. Wiggins C.M., Tsvetkov P., Johnson M., Joyce C.L., Lamb C.A., Bryant N.J., Komander D., Shaul Y., Cook S.J. (2011) J. Cell Sci., **124**, 969-977.
44. Stewart D.P., Koss B., Bathina M., Perciavalle R.M., Bisanz K., Opferman J.T. (2010) Mol. Cell. Biol., **30**, 3099-3110.
45. Adler J., Reuven N., Kahana C., Shaul Y. (2010) Mol. Cell. Biol., **30**, 3767-3778.
46. Alvarez-Castelao B., Castano J.G. (2005) FEBS Lett., **579**, 4797-4802.
47. Asher G., Bercovich Z., Tsvetkov P., Shaul Y., Kahana C. (2005) Mol. Cell, **17**, 645-655.
48. Kong X., Alvarez-Castelao B., Lin Z.m., Castano J.G., Caro J. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 15498-15505.
49. Xu J., Jaiswal A.K. (2012) J. Biol. Chem., **287**, 41608-41618.
50. Adamovich Y., Shlomai A., Tsvetkov P., Umansky K.B., Reuven N., Estall J.L., Spiegelman B.M., Shaul Y. (2013) Mol. Cell. Biol., **33**, 2603-2613.
51. David D.C., Layfield R., Serpell L., Narain Y., Goedert M., Spillantini M.G. (2002) J. Neurochem., **83**, 176-185.
52. Cardozo C., Michaud C. (2002) Arch. Biochem. Biophys., **408**, 103-110.
53. Tofaris G.K., Layfield R., Spillantini M.G. (2001) FEBS Letts., **509**, 22-26.
54. Asher G., Reuven N., Shaul Y. (2006) BioEssays, **28**, 844-849.
55. Hwang J., Winkler L., Kalejta R.F. (2011) Biochim. Biophys. Acta, **1816**, 147-157.
56. Keppler B.R., Archer T.K. (2010) J. Biol. Chem., **285**, 35665-35674.
57. Ban Y., Ho C.W., Lin R.K., Lyu Y.L., Liu L.F. (2013) Mol. Cell Biol., **33**, 4008-4016.
58. Ling M.T., Chiu Y.T., Lee T.K., Leung S.C., Fung M.K., Wang X., Wong K.F., Wong Y.C.J. (2008) Mol. Biol., **382**, 34-43.
59. Alvarez-Castelao B., Castano J.G. (2005) FEBS Letts., **579**, 4797-4802.
60. Zhang W., Wei Q. (2011) Biochem. Biophys. Res. Commun., **407**, 668-673.
61. Mathes E., O'Dea E.L., Hoffmann A., Ghosh G. (2008) EMBO J., **27**(9), 1357-1367.
62. Cho S., Choi Y.J., Kim J.M., Jeong S.T., Kim J.H., Kim S.H., Ryu S.E. (2001) FEBS Letts., **498**, 62-66.
63. Bae M.H., Jeong C.H., Kim S.H., Bae M.K., Jeong J.W., Ahn M.Y. et al. (2002) Biochim. Biophys. Acta, **1592**, 163-167.

64. Dong J., Chen W., Welford A., Wandinger-Ness A. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 21334-21342.
65. Shu F., Guo S., Dang Y., Qi M., Zhou G., Guo Z. et al. (2003) Mol. Cell. Biochem., **254**, 157-162.
66. Touitou R., Richardson J., Bose S., Nakanishi M., Rivett J., Allday M.J. (2001) EMBO J., **20**, 2367-2375.
67. Wang B., Liu K., Lin H.Y., Bellam N., Lin S., Li W.C. (2010) Mol. Cell. Biol., **30**, 1508-1527.
68. Fan J., Zhang Y.Q., Li P., Hou M., Tan L., Wang X., Zhu Y.S. (2004) Acta Biochim. Biophys. Sin., **36**, 42-46.
69. Tambyrajah W.S., Bowler L.D., Medina-Palazon C., Sinclair A.J. (2007) Arch. Biochem. Biophys., **466**, 186-193.
70. Yuan F., Ma Y., You P., Lin W., Lu H., Yu Y. et al. (2013) Biosci. Rep., **33**, 555-565.
71. Sdek P., Ying H., Chang D.L., Qiu W., Zheng H., Touitou R., Allday M.J., Xiao Z.X. (2005) Mol. Cell, **20**, 699-708.
72. Ying H., Xiao Z.X. (2006) Cell Cycle, **5**(5), 506-508.
73. Pakay J.L., Diesch J., Gilan O., Yip Y.Y., Sayan E., Kolch W., Mariadason J.M., Hannan R.D., Tulchinsky E., Dhillon A.S. (2012) Oncogene, **31**, 1817-1824.
74. Gruendler C., Lin Y., Farley J., Wang T. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 46533-46543.
75. Murai N., Murakami Y., Tajima A., Matsufuji S. (2018) Sci. Reports, **8**, 3005. doi: 10.1038/s41598-018-21189-0
76. Yi P., Feng Q., Amazit L., Lonard D.M., Tsai S.Y., Tsai M.J., O'Malley B.W. (2008) Mol. Cell, **29**, 465-476.
77. MacDonald J.I., Verdi J.M., Meakin S.O. (1999) J. Mol. Neurosci., **13**, 141-158.
78. Morozov A.V., Astakhova T.M., Garbuz D.G., Krasnov G.S., Bobkova N.V., Zatssepina O.G., Karpov V.L., Evgen'ev M.B. (2017) Cell Stress and Chaperones, **22**, 687-697
79. Dachsel J.C., Lucking C.B., Deeg S., Schultz E., Lalowski M., Casademunt E. et al. (2005) FEBS Lett., **579**, 3913-3919.
80. Alvarez-Castelao B., Goethals M., Vandekerckhove J., Castano J.G. (2014) Biochim. Biophys. Acta, **1843**, 352-365.
81. Alvarez-Castelao B., Munoz C., Sanchez I., Goethals M., Vandekerckhove J., Castano J.G. (2012) Biochim. Biophys. Acta, **1823**, 524-533.
82. David D.C., Layfield R., Serpell L., Narain Y., Goedert M., Spillantini M.G. (2002) J. Neurochem., **83**, 176-185.
83. Cardozo C., Michaud C. (2002) Arch. Biochem. Biophys., **408**, 103-110.
84. Belogurov A. Jr., Kuzina E., Kudriaeva A., Kononikhin A., Kovalchuk S., Surina Y., Smirnov I., Lomakin Y., Bacheva A., Stepanov A. et al. (2015) FASEB J., **29**, 1901-1913.
85. Sabouny R., Fraunberger E., Geoffrion M., Ng A.C., Baird S.D., Sreaton R.A., Milne R., McBride H.M., Shutt T.E. (2017) Antioxidants Redox Signaling, **27**, 1447-1459.
86. Asher G., Bercovich Z., Tsvetkov P., Shaul Y., Kahana C. (2005) Mol. Cell, **17**, 645-655.
87. Kahana C. (2016) Biochem. J., **473**(24), 4551-4558.
88. Erales J., Coffino P. (2014) Biochim. Biophys. Acta, **1843**, 216-221.
89. Peña M.M., Melo S.P., Xing Y.Y., White K., Barbour K.W., Berger F.G. (2009) J. Biol. Chem., **284**, 31597-31607.
90. Tandle A.T., Calvani M., Uranchimeg B., Zahavi D., Melillo G., Libutti S.K. (2009) Exp. Cell Res., **315**, 1850-1859.
91. Yang L., Tang Z., Zhang H., Kou W., Lu Z., Li X., Li Q., Miao Z. (2013) Cell. Physiol. Biochem., **31**, 952-959.
92. Uchimura Y., Barton L.F., Rada C., Neuberger M.S. (2011) J. Exp. Med., **208**, 2385-2391.
93. Yuksek K., Chen W.L., Chien D., Ou J.H. (2009) J. Virol., **83**, 612-621.
94. Kwak J., Indira Tiwari I., Jang K.L. (2017) J. Gen. Virol., **98**, 56-67
95. Guo J., Chen D., Gao X., Hu X., Zhou Y., Wu C., Wang Y., Chen J., Pei R., Chen X. (2017) Viruses, **9**, 285.
96. Touitou R., O'Nions J., Heaney J., Allday M.J. (2005) J. Gen. Virol., **86**, 1269-1277.
97. Beraud C., Greene W.C. (1996) J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., **13**, S76-S84.
98. Fehr A.R., Yu D. (2010) J. Virol., **84**, 291-302.
99. Kastle M., Reeg S., Rogowska-Wrzesinska A., Grune T. (2012) Free Radic. Biol. Med., **53**, 1468-1477.
100. Kahana C., Reiss Y. (2005) Methods Mol. Biol., **301**, 83-96.
101. Tarcsa E., Szymanska G., Lecker S., O'Connor C.M., Goldberg A.L. (2000) J. Biol. Chem., **275**, 20295-20301.
102. Benaroudj N., Tarcsa E., Cascio P., Goldberg A.L. (2001) Biochimie, **83**, 311-318.
103. Asher G., Lotem J., Sachs L., Kahana C., Shaul Y. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99**, 13125-13130.
104. Jariel-Encontre I., Pariat M., Martin F., Carillo S., Salvat C., Piechaczyk M. (1995) J. Biol. Chem., **270**, 11623-11627.
105. Zhang Y., Liu S., Zuo Q., Wu L., Ji L., Zhai W., Xiao J., Chen J., Li X. (2015) Free Radic. Biol. Med., **82**, 42-29.
106. Li X., Amazit L., Long W.W., David M., Monaco J.J., O'Malley B.W. (2007) Mol. Cell, **26**, 831-842.
107. Chen X. Y., Barton L.F., Chi Y., Clurman B.E., James M., Roberts J.M. (2007) Mol. Cell, **26**, 843-852.
108. Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K., Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., Matsuura Y. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**(5), 1661-1666.
109. Winkler L.L., Hwang J., Kaleja R.F. (2013) J. Virol., **87**(8), 4665-5671.
110. Pakay J.L., Diesch J., Gilan O., Yip Y.-Y., Sayan E., Kolch W., Mariadason J.M., Hannan R.D., Tulchinsky E., Dhillon A.S. (2012) Oncogene, **31**, 1817-1824.
111. Медведев А.Е., Бунеева О.А., Копылов А.Т., Тихонова О.В., Медведева М.В., Неробкова Л.Н., Капица И.Г., Згода В.Г. (2017) Биохимия, **82**(3), 112-122.
112. Бунеева О.А., Гнеденко О.В., Копылов А.Т., Медведева М.В., Згода В.Г., Иванов А.С., Медведев А.Е. (2017) Биохимия, **82**(9), 1338-1344.
113. Gatto M., Iaccarino L., Ghirardello A., Bassi N., Pontisso P., Punzi L., Shoenfeld Y., Doria A. (2013) Clinical Reviews in Allergy & Immunology, **45**, 267-280.
114. Kroeger H., Miranda E., MacLeod I., Perez J., Crowther D.C., Marciniak S.J., Lomas D.A. (2009) J. Biol. Chem., **284**, 22793-22802.
115. Hamerman J.A., Hayashi F., Schroeder L.A., Gygi S.P., Haas A.L., Hampson L., Coughlin P., Aebersold R., Aderem A. (2002) J. Immunol., **168**, 2415-2422.
116. Zhang H., Wang Y., Li J., Yu J., Pu J., Li L., Zhang H., Zhang S., Peng G., Yang F., Liu P. (2011) J. Proteome Res., **10**, 4757-4768.
117. Matsunaga T., Iguchi K., Nakajima T., Koyama I., Miyazaki T., Inoue I., Kawai S., Katayama S., Hirano K., Hokari S., Komoda T. (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun., **287**, 714-720.
118. Baines C.P., Zhang J., Wang G., Zheng Y., Xiu J.X., Cardwell E.M., Bolli R., Ping P. (2002) Circulation Res., **90**, 390-397.
119. Cascone A., Bruelle C., Lindholm D., Bernardi P., Eriksson O. (2012) PLoS ONE, **7**, e35357.
120. Simo S., Cooper J.A. (2013) Developmental Cell, **27**, 399-411.
121. Kikuchi H., Yuan B., Yuhara E., Takagi N., Toyoda H. (2013) Int. J. Oncol., **43**, 2046-2056.

122. Cane A., Tournaire M.C., Barritault D., Crumeyrolle-Arias M. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 379-384.
123. Igosheva N., Lorz C., O'Connor E., Glover V., Mehmet H. (2005) *Neurochem. Int.*, **47**, 216-224.
124. Song J., Hou L., Ju C., Zhang J., Ge Y., Yue W. (2013) *Eur. J. Pharmacol.*, **702**, 235-241.
125. Ma Z., Hou L., Jiang Y., Chen Y., Song J. (2014) *Oncology Reports*, **32**, 2111-2117.
126. Hirayama K., Aoki S., Nishikawa K., Takashi Matsumoto T., Wada K. (2007) *Bioorg. Medic. Chem.*, **15**, 6810-6818.
127. Zhang P., Bi C., Schmitt S.M., Li X., Fan Y., Zhang N., Dou Q.P. (2014) *Int. J. Mol. Med.*, **34**, 870-879.
128. Grune T., Catalgol B., Licht A., Ermak G., Pickering A.M., Ngo J.K., Davies K.J. (2011) *Free Radic. Biol. Med.*, **51**, 1355-1364.
129. Tsvetkov P., Myers N., Eliav R., Adamovich Y., Hagai T., Adler J., Navon A., Shaul Y. (2014) *J. Biol. Chem.*, **289**, 11272-11281.
130. Huang Q., Wang H., Perry S.W., Figueiredo-Pereira M.E. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 12161-12174.
131. Stadtmueller B.M., Hill C.P. (2011) *Mol. Cell*, **41**, 8-19.
132. Sugiyama M., Sahashi H., Kurimoto E., Takata S., Yagi H., Kanai K., Sakata E., Minami Y., Tanaka K., Kato K. (2013) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **432**, 141-145.
133. Whitby F.G., Masters E.I., Kramer L., Knowlton J.R., Yao Y., Wang C.C., Hill C.P. (2000) *Nature*, **408**, 115-120.
134. Ortega J., Heymann J.B., Kajava A.V., Ustrell V., Rechsteiner M., Steven A.C. (2005) *J. Mol. Biol.*, **346**, 1221-1227.
135. Lee C.S., Lee C., Hu T., Nguyen J.M., Zhang J., Martin M.V., Vawter M.P., Huang E.J., Chan J.Y. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8408-8413.
136. Radhakrishnan S.K., Lee C.S., Young P., Beskow A., Chan J.Y., Deshaies R.J. (2010) *Mol. Cell*, **38**, 17-28.
137. Lee C.S., Ho D.V., Chan J.Y. (2013) *FEBS J.*, **280**, 3609-3620.
138. Tsuchiya Y., Taniguchi H., Ito Y., Morita T., Karim M.R., Ohtake N. et al. (2013) *Mol. Cell Biol.*, **33**, 3461-3472.
139. Карпов Д.С., Преображенская О.В., Карпов В.Л. (2009) *Мол. биология*, **43**(2), 223-231.
140. Kwak M.K., Cho J.M., Huang B., Shin S., Kensler T.W. (2007) *Free Radic. Biol. Med.*, **43**, 809-817.
141. Ethen C.M., Hussong S.A., Reilly C., Feng X., Olsen T.W., Ferrington D.A. (2007) *FEBS Letts.*, **581**, 885-890.
142. Pickering A.M., Koop A.L., Teoh C.Y., Ermak G., Grune T., Davies K.J. (2010) *Biochem. J.*, **432**, 585-594.
143. Seifert U., Bialy L.P., Ebstein F., Bech-Otschir D., Voigt A., Schroter F., Prozorovski T. et al. (2010) *Cell*, **142**, 613-624.
144. Garate M., Wong R.P., Campos E.I., Wang Y., Li G. (2008) *EMBO Rep.*, **9**, 576-581.
145. Rokah O.H., Shpilberg O., Granot G. (2010) *PLoS One*, **5**, e11401.
146. Moscovitz O., Tsvetkov P., Hazan N., Michaelovski I., Keisar H., Ben-Nissan G., Shaul Y., Sharon M. (2012) *Mol. Cell*, **47**, 76-86.
147. Xu J., Patrick B.A., Jaiswal A.K. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 34799-34808.
148. Gong X., Kole L., Iskander K., Jaiswal A.K. (2007) *Cancer Res.*, **67**, 5380-5388.
149. Conconi M., Szweda L.I., Levine R.L., Stadtman E.R., Friguet B. (1996) *Arch. Biochem. Biophys.*, **331**, 232-240.
150. Conconi M., Petropoulos I., Emod I., Turlin E., Biville F., Friguet B. (1998) *Biochem. J.*, **333**, 407-415.
151. Mayer-Kuckuk P., Ullrich O., Ziegler M., Grune T., Schweiger M. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **259**, 576-581.
152. Ullrich O., Reinheckel T., Sitte N., Hass R., Grune T., Davies K.J. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 6223-6228.
153. Touitou R., Richardson J., Bose S., Nakanishi M., Rivett J., Allday M.J. (2001) *EMBO J.*, **20**, 2367-2375.
154. Liu X., Huang W., Li C., Li P., Yuan J., Li X., Qiu X.B., Ma Q., Cao C. (2006) *Mol. Cell*, **22**, 317-327.
155. Feng Y., Longo D.L., Ferris D.K. (2001) *Cell Growth Differ.*, **12**, 29-37.
156. Bose S., Stratford F.L., Broadfoot K.I., Mason G.G., Rivett A.J. (2004) *Biochem. J.*, **378**, 177-184.
157. Baumeister W., Walz J., Zühl F., Seemüller E. (1998) *Cell*, **92**(3), 367-380.
158. Hirsch C., Ploegh H.L. (2000) *Trends Cell Biol.*, **10**(7), 268-272.
159. Ogiso Y., Tomida A., Tsuruo T. (2002) *Cancer Res.*, **62**, 5008-5012.
160. Blickwedehl J., McEvoy S., Wong I., Kousis P., Clements J., Elliott R., Cresswell P., Liang P., Bangia N. (2007) *Radiat. Res.*, **167**, 663-674.
161. Yoshii S.R., Kishi C., Ishihara N., Mizushima N. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 19630-19640.
162. Bochmann I., Ebstein F., Lehmann A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.M., Dahlmann B. (2014) *J. Cell. Mol. Med.*, **18**, 59-68.
163. Majetschak M., Perez M., Sorell L.T., Lam J., Maldonado M.E., Hoffman R.W. (2008) *Clin. Vaccine Immunol.*, **15**, 1489-1493.
164. Majetschak M., Zedler S., Romero J., Albright J.M., Kraft R., Kovacs E.J., Faist E., Gamelli R.L. (2010) *J. Burn Care Res.*, **31**, 243-250.
165. Mueller O., Anlasik T., Wiedemann J., Thomassen J., Wohlschlaeger J., Hagel V. et al. (2012) *J. Mol. Neurosci.*, **46**, 509-515.
166. Roth G.A., Moser B., Krenn C., Roth-Walter F., Hetz H., Richter S. et al. (2005) *Eur. J. Clin. Invest.*, **35**, 399-403.
167. Sixt S.U., Dahlmann B. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1782**, 817-823.
168. Tsimokha A.S., Zaykova J.J., Bottrill A., Barlev N.A. (2017) *J. Cell Physiol.*, **232**(4), 842-851.
169. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Боттрилл А., Барлев Н.А., Цимоха А.С. (2013) *Цитология*, **55**(2), 111-122.
170. Kulichkova V.A., Artamonova T.O., Lyublinskaya O.G., Khodorkovskii M.A., Tomilin A.N., Tsimokha A.S. (2017) *Oncotarget*, **8**(60), 102134-102149.
171. Sixt S.U., Adamzik M., Spyryk D., Saul B., Hakenbeck J., Wohlschlaeger J., Costabel U., Kloss A., Giesebrecht J., Dahlmann B., Peters J. (2009) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **179**(12), 1098-1106.
172. Roth G.A., Moser B., Krenn C., Roth-Walter F., Hetz H., Richter S., Brunner M., Jensen-Jarolim E., Wolner E., Hoetzenecker K., Boltz-Nitulescu G., Ankersmit H.J. (2005) *Eur. J. Clin. Invest.*, **35**, 399-403.
173. Lavabre-Bertrand T., Henry L., Carillo S., Guiraud I., Ouali A., Dutaud D., Aubry L., Rossi J.F., Bureau J.P. (2001) *Cancer*, **92**, 2493-2500.
174. Stoeber P.E., Lavabre-Bertrand T., Henry L., Guiraud I., Carillo S., Dandurand M., Joujoux J.M., Bureau J.P., Meunier L. (2005) *Br. J. Dermatol.*, **152**, 948-953.
175. Kastle M., Reega S., Rogowska-Wrzesinska A., Grune T. (2012) *Free Radic. Biol. Med.*, **53**, 1468-1477.
176. Brégégère F., Sorokab Y., Bismutha J., Frigueta B., Milner Y. (2003) *Experimental Gerontology*, **38**, 619-629.
177. Martina P., Liebl M.P., Hoppe T. (2016) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **311**, 166-178.

178. *Amm I., Sommer T., Wolf D.H.* (2014) *Biochim. Biophys. Acta*, **1843**, 182-196.
179. *Lobanova E.S., Finkelstein S., Skiba N.P., Arshavsky V.A.* (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**(24) 9986-9991.
180. *Cenci S., Oliva L., Cerruti F., Milan E., Bianchi G., Raule M., Mezghrani A., Pasqualetto E., Sitia R., Cascio P.* (2012) *J. Leukocyte Biol.*, **92**, 921-931.
181. *van der Lee R., Lang B., Kruse K., Gsponer J., Sánchez de Groot N., Huynen M.A., Matouschek A., Fuxreiter M., Babu M.M.* (2014) *Cell Rep.*, **8**(6), 1832-1844.
182. *Fabre B., Lambour T., Delobel J., Amalric F., Monsarrat B., Burllet-Schiltz O., Bousquet-Dubouch M.P.* (2013) *Mol. Cell Proteomics*, **12**(3), 687-699.
183. *Brooks P., Fuertes G., Murray R.Z., Bose S., Knecht E., Rechsteiner M.C., Hendil K.B., Tanaka K., Dyson J., Rivett J.* (2000) *Biochem J.*, **346**(Pt 1), 155-161.

Поступила: 15. 01. 2018.
Принята к печати: 28. 02. 2018.

UBIQUITIN-INDEPENDENT PROTEIN DEGRADATION IN PROTEASOMES

O.A. Buneeva, A.E. Medvedev

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; e-mail: olbuneeva@gmail.com

Proteasomes are large supramolecular protein complexes present in all prokaryotic and eukaryotic cells, where they perform targeted degradation of intracellular proteins. Until recently, it was generally accepted that prior proteolytic degradation in proteasomes the proteins had to be targeted by ubiquitination: the ATP-dependent addition of (typically four sequential) residues of the low-molecular ubiquitin protein, involving the ubiquitin-activating enzyme, ubiquitin-conjugating enzyme and ubiquitin ligase. The cytoplasm and nucleoplasm proteins labeled in this way are then digested in 26S proteasomes. However, in recent years it has become increasingly clear that using this route the cell eliminates only a part of unwanted proteins. Many proteins can be cleaved by the 20S proteasome in an ATP-independent manner and without previous ubiquitination. Ubiquitin-independent protein degradation in proteasomes is a relatively new area of studies of the role of the ubiquitin-proteasome system. However, recent data obtained in this direction already correct existing concepts about proteasomal degradation of proteins and its regulation. Ubiquitin-independent proteasome degradation needs the main structural precondition in proteins: the presence of unstructured regions in the amino acid sequences that provide interaction with the proteasome. Taking into consideration that in humans almost half of all genes encode proteins that contain a certain proportion of intrinsically disordered regions, it appears that the list of proteins undergoing ubiquitin-independent degradation will demonstrate further increase. Since 26S of proteasomes account for only 30% of the total proteasome content in mammalian cells, most of the proteasomes exist in the form of 20S complexes. The latter suggests that ubiquitin-independent proteolysis performed by the 20S proteasome is a natural process of removing damaged proteins from the cell and maintaining a constant level of intrinsically disordered proteins. In this case, the functional overload of proteasomes in aging and/or other types of pathological processes, if it is not accompanied by triggering more radical mechanisms for the elimination of damaged proteins, organelles and whole cells, has the most serious consequences for the whole organism.

Key words: ubiquitin-proteasome protein degradation system, proteasome, ubiquitin-independent protein degradation