

## Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии плоскоклеточного рака полости рта

Михалев Д.Е.<sup>1</sup>, Байдик О.Д.<sup>1</sup>, Кондакова И.В.<sup>2</sup>, Сиденко Е.А.<sup>2</sup>, Мухамедов М.Р.<sup>2</sup>, Сысолятин П.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

### РЕЗЮМЕ

Убиквитин-протеасомная система контролирует активность, субклеточную локализацию и стабильность множества клеточных белков, которые влияют на клеточный гомеостаз посредством регуляции сигнальных каскадов. Активность данной системы связана с возникновением и прогрессированием плоскоклеточного рака полости рта, так как специфический протеолиз большинства внутриклеточных протеинов, участвующих в патогенезе рака, происходит с помощью вышеупомянутой системы.

В обзорной статье представлены данные о характеристике протеасом и процессе убиквитинирования белков-субстратов. Показана роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта, приведены сведения о перспективах использования ее при предраке. Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, Elibrary, Scopus, The Cochrane Library, РИНЦ.

**Ключевые слова:** убиквитин-протеасомная система, плоскоклеточный рак полости рта, протеасома, патогенез.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Михалев Д.Е., Байдик О.Д., Кондакова И.В., Сиденко Е.А., Мухамедов М.Р., Сысолятин П.Г. Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии плоскоклеточного рака полости рта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 160–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-160-167>.

---

## Role of the ubiquitin-proteasome system in the progression of oral squamous cell carcinoma

Mikhalev D.E.<sup>1</sup>, Baydik O.D.<sup>1</sup>, Kondakova I.V.<sup>2</sup>, Sidenko E.A.<sup>2</sup>, Mukhamedov M.R.<sup>2</sup>, Sysolyatin P.G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of the Russian Academy of Science 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

#### ABSTRACT

The ubiquitin-proteasome system (UPS) controls the activity, subcellular localization, and stability of many cellular proteins that affect cellular homeostasis by regulating multiple signaling cascades. The activity of this system is associated with the emergence and progression of oral squamous cell carcinoma, since specific proteolysis of most intracellular proteins involved in the pathogenesis of cancer is implemented by this system.

The review article presents data on the characteristics of proteasomes and the process of substrate protein ubiquitination. The role of the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma is shown, and the prospects of its use in precancerous diseases are described. The literature search was carried out in the search engines Medline, eLIBRARY, Scopus, The Cochrane Library, and RSCI.

**Key words:** ubiquitin-proteasome system, oral squamous cell carcinoma, proteasome, pathogenesis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Mikhalev D.E., Baydik O.D., Kondakova I.V., Sidenko E.A., Mukhamedov M.R., Sysolyatin P.G. Role of the ubiquitin-proteasome system in the progression of oral squamous cell carcinoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 160–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-160-167>.

## ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак полости рта (ПКПР) характеризуется высокой смертностью, ранним возникновением метастазов, рецидивов и поздним обращением пациентов в специализированные учреждения. Главной причиной смертности пациентов с ПКПР выступают метастазы в региональные лимфатические узлы шеи и рецидивы заболевания. Для прогнозирования течения и выбора подхода к лечению руководствуются распространенностью опухолевого процесса, однако связь последней с исходом заболевания и эффективностью проводимого лечения не всегда прослеживается [1]. В некоторых случаях клинико-морфологические критерии малоинформативны.

Согласно статистике, около 25% пациентов на начальных стадиях злокачественного процесса имеют скрытые метастазы в региональные лимфатические узлы. Поиск информативных и надежных маркеров плоскоклеточной агрессии является важным направлением по улучшению результатов прогнозирования и лечения онкологических пациентов [2]. В настоящее время в научной литературе описано множество белков, участвующих в патогенезе ПКПР и контролирующих индукцию ангиогенеза, процессы апоптоза и метастазирования. Специфический протеолиз большинства данных пептидов происходит с помощью убиквитин-протеасомной системы (УПС) [3].

## ХАРАКТЕРИСТИКА УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ

УПС осуществляет образование регуляторных пептидов и активацию белков-предшественников, обеспечивает гидролиз внутриклеточных белков, принимает участие в подготовке пептидов для комплекса гистосовместимости I класса (МНС-1) [4]. Основными компонентами УПС являются протеасомы, молекулы убиквитина и ферменты, активирующие и переносящие убиквитин. Функциональной единицей данной системы является протеасома.

Протеасомы – основные нелизосомальные мультисубъединичные протеазы эукариот, гидролизуют до 90% клеточных белков. Протеасомы представляют собой мультикаталитические комплексы, содержащие цилиндрическое ядро 20S, которое состоит из четырех гетерогептамерных колец [5]. Два внутренних  $\beta$ -кольца содержат шесть протеолитических центров, где субстраты расщепляются; каждое кольцо обладает каспазоподобной ( $\beta 1$ ), трипсиноподобной ( $\beta 2$ ) и химотрипсиноподобной ( $\beta 5$ ) активностями [6].

Субъединицы  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 5$  протеасомы 20S могут быть полностью или частично заменены так называемыми иммуносубъединицами LMP7 ( $\beta 5i$ ), LMP2( $\beta 1i$ ) и MECL1 ( $\beta 2i$ ), в результате чего образуется иммунопротеасома [7]. Основная роль иммунопротеасомы заключается в обработке антигенов для представления на молекулах МНС 1. Иммунопротеасома имеет более высокую химотрипсиновую и

трипсиновую активность и более низкую – каспазную, чем стандартная протеасома 20S, что приводит к альтернативному расщеплению белков [8].

Два внешних кольца состоят из  $\alpha$ -субъединиц, которые действуют как привратники, контролирующие доступ субстратов в каталитически активную  $\beta$ -камеру. Протеасомы не являются статическими комплексами, и их активность можно модулировать путем связывания различных активаторов протеасом (АП): 19S, PA28 и PA200. Эти регуляторы протеасом могут симметрично и асимметрично связываться с  $\alpha$ -кольцами ядра 20S, образуя протеасомы с одинарной или двойной крышкой. Связывание  $\alpha$ -колец с активаторами приводит к усилению активности протеасомы во много раз. Тем не менее свободная 20S протеасомная единица остается очень распространенной конформацией в клетках [9–12].

Выделяют два типа протеасом: 26S и 20S. Основная гидролизующая 26S протеасома состоит из двух субкомплексов: каталитической коровой частицы 20S и одной или двух концевых регуляторных частиц 19S, которые служат в качестве активатора протеасомы с молекулярной массой приблизительно 700 кДа (PA700). 19S субкомплекс распознает убиквитинированные белки, разворачивает их и перемещает внутрь 20S коровой частицы [13–15]. Имунные формы 26S-протеасом выполняют важную функцию – продукцию иммуногенных белков для их дальнейшей презентации МНС-1 [15]. Регуляторные частицы реализуют специфичную деградацию субстратов. Например, если в роли регуляторной частицы выступает белковый комплекс PA28, то данная активированная 20S-протеасома будет подвергаться протеолизу аномальные, малые и короткоживущие белки [14].

## УБИКВИТИРОВАНИЕ

Вход в коровую 20S-протеасому обычно закрыт регуляторной частицей, выполняющей роль привратника. Для проникновения внутрь протеасомы белок-субстрат должен пройти полиубиквитирование – присоединение полиубиквитиновой цепи (полиUb), в состав которой входят минимум четыре мономера убиквитина (Ub). Далее следуют АТФ-зависимая активация убиквитина убиквитин-активирующим ферментом (E1), перенос активированного убиквитина на убиквитин-конъюгирующий фермент (E2), а затем образование изопептидной связи между убиквитином и белком-субстратом, катализируемое убиквитин-лигазой (E3). Процесс повторяется несколько раз с целью создания цепи полиубиквитина за счет межубиквитиновых связей. В ходе нескольких циклов убиквитинирования белков происходит наращивание

убиквитиновой метки, которую распознает 26S протеасома.

Распознавание субстратов 26S протеасомами и продвижение их в протеолитическую камеру происходит за счет мультисубъединичной структуры активатора PA700. После связывания с регулятором PA700 протеасома цепь убиквитина отщепляется от убиквитинированного белка-субстрата, белок разворачивается и затем перемещается в центральную камеру протеасомы 20S, где он разрушается до коротких пептидов, которые затем выходят на противоположном полюсе протеасомы.

После завершения протеолиза маркированной молекулы убиквитин освобождается и метит другую мишень. Протеасома способна регулировать как количество, так и функции белков: в некоторых случаях белок подвергается ограниченному протеолизу (процессингу), что способствует существенному изменению функции белка (рис. 1). Киназы, фосфатазы, факторы транскрипции, трансляции, циклины, ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK) подвергаются процессингу или элиминируются протеасомой. Данная ключевая биологическая роль УПС предполагает, что она вовлечена в патофизиологические процессы воспалительных, вирусных, нейродегенеративных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [6].

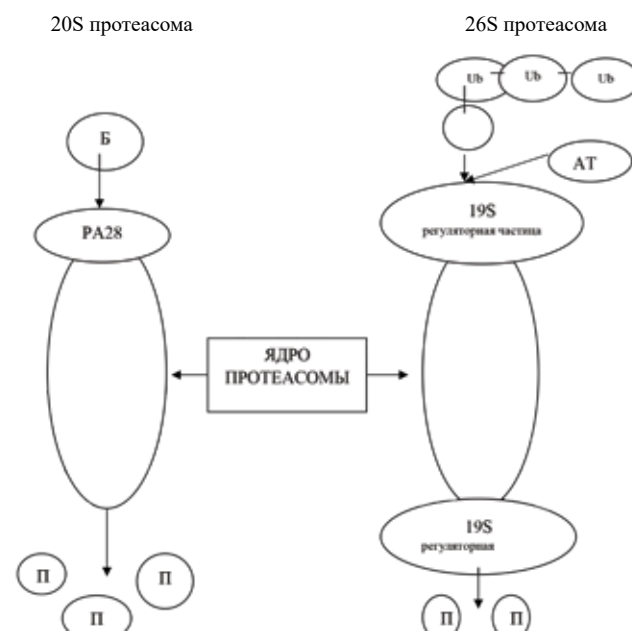


Рис. 1. Убиквитирование белков

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ПРОТЕАСОМЫ

В настоящее время активно исследуется проблема циркулирующих протеасом: обсуждаются патогенетическая и прогностическая значимость данных протеасом, их биологическое значение и пути выхо-

да во внеклеточное пространство. Используя метод иммуноферментного анализа, 20S протеасомы были обнаружены в сыворотке крови человека. В настоящее время такие протеасомы называют циркулирующими, или с-протеасомами. Установлено, что с-протеасомы определяются в внеклеточных жидкостях здоровых людей и пациентов с патологией [16].

По результатам количественной протеомики на основе iTRAQ выявлено, что состав внеклеточной популяции протеасом включал в себя регуляторные частицы 19S и коровые 20S протеасомы [17]. Кроме того, с-протеасомы, полученные из плазмы крови здоровых пациентов, по размеру, форме, субъединичному составу и протеолитической активности сходны с внутриклеточными 20S протеасомами, выделенными из эритроцитов [18, 19]. Как показала электронная микроскопия, очищенные с-протеасомы представляют собой интактные 20S протеасомные частицы, которые способны гидролизировать флуорогенные пептиды и ингибироваться под воздействием лакацитина [18, 20].

Принимая во внимание важную роль протеасомной системы в патогенезе злокачественных новообразований, можно допустить, что при опухолевых процессах протеасомы способны секретироваться раковыми клетками во внеклеточное пространство или выходить в циркуляцию при распаде опухолевых клеток [21]. Более того, с-протеасомы могут появляться при разрушении микрочастиц, образованных в результате мембранного блеббинга. Данный процесс характеризуется попаданием содержимого цитоплазматической мембраны в мембранные выступы и последующим формированием из активированных клеток везикул, который представляют собой микрочастицы гетерогенного размера 0,1–1 мкм с соответствующим содержимым. Вышеупомянутые структуры, транспортируя различные молекулы, могут выполнять роль мессенджеров между клетками [22, 23].

С-протеасомы могут существовать в свободной невезикулярной форме, способны жить во внеклеточном пространстве, выходя из экзосом. Экзосомами являются микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретлируемые различными клетками и способные нести генетическую информацию и белковые маркеры, таким образом, они принимают участие в межклеточной коммуникации [24]. Считается, что экзосомы участвуют в презентации антигенов и неклассической секреции белков, в патогенезе болезней, связанных с расстройствами метаболизма, облегчают иммунный ответ и играют принципиальную роль в развитии злокачественных опухолей [25–27].

## РОЛЬ УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ В МОЛЕКУЛЯРНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА

26S протеасомы играют значимую роль в патогенезе злокачественных опухолей, в частности в регуляции пролиферации. Циклины путем последовательной активации CDK регулируют продвижение клетки по клеточному циклу. Данные внутриклеточные белки очень нестабильны и существуют краткосрочный период. Количество и присутствие циклинов в клетке регулируются протеасомозависимой деградацией и факторами транскрипции. УПС участвует в регуляции стабильности CDK-ингибиторов и гидролизе циклинов, их комплексов [28].

Общая схема взаимодействия циклина и 26S протеасомы выглядит следующим образом: после выполнения своей функции циклин полиубиквитинируется и гидролизирован протеасомой, из-за чего соответствующая ему CDK становится неактивной, и начинается следующая фаза клеточного цикла. К примеру, протеасомное разрушение циклина В приводит к выходу из митоза [29]. При прохождении клетки через точку рестрикции, находящуюся между фазой G1 и S-фазой, происходит протеасомное разрушение циклина А. Комплекс стимуляции анафазы (APC), который является E3-убиквитинлигазой, осуществляет убиквитинирование данного циклина [30]. Комплексы SCF и APC представляют собой ключевые факторы деградации циклинов. Вместе с тем сам комплекс SCF регулируется APC через убиквитинирование адаптерного белка Skp2, который подавляет активность SCF до перехода из фазы G1 в S-фазу [31].

Проведенные исследования сообщают, что циклин D1 избыточно экспрессируется в ряде первичных раковых заболеваний человека, что подтверждает его роль в качестве онкогена. Во многих опухолях генетические изменения, затрагивающие ген циклин D1, часто приводят к сверхэкспрессии белка циклин D1. Установлено, что циклин D1 также действует как модулятор транскрипции, регулируя активность нескольких факторов транскрипции и гистондеацетилазы. Белок циклин D1 нестабилен с коротким периодом полураспада, около 24 мин. Он расщепляется, главным образом, 26S протеасомой по убиквитин-зависимому пути. Вместе с тем циклин D1 является важным протоонкогеном. Сверхэкспрессия циклина D1 приводит к сокращению фазы G1 и меньшей зависимости от экзогенных митогенов, что влечет за собой аномальную пролиферацию клеток, а это может способствовать возникновению дополнительных генетических повреждений [32].

УПС играет важное значение в поддержании функциональной активности клеток, а именно в регуляции работы сигнальных систем, которые активируются при взаимодействии ростовых факторов с соответствующими рецепторами [33]. Показано, что протеасомы регулируют уровень фактора транскрипции NF-κB, который важен для активации экспрессии генов врожденного и адаптивного иммунитета, воспалении, стрессовых ответах. В раковых клетках NF-κB участвует в экспрессии антиапоптотического семейства генов *IAP*, а также генов выживания *BCL-2* [34]. Проведенные исследования показывают, что активность протеасом у пациентов с злокачественными опухолями головы и шеи выше, чем в окружающей относительно нормальной ткани.

Существуют доказательства того, что у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи поражение регионарных лимфоузлов сопровождалось усилением процессов внутриклеточного протеолиза. Повышение тотальной активности протеасом происходило с увеличением стадии опухоли, при этом наблюдалось снижение экспрессии LMP-2 субъединицы протеасом. Были обнаружены изменения экспрессии транскрипционного фактора NFκappaBp50 и регрессионные зависимости экспрессии ядерного фактора NF-κappaBp65 от тотальной активности протеасом [35].

Механизмы участия УПС в канцерогенезе включают ингибирование опосредованного VEGF и PDGF ангиогенеза через деградацию PDGFR и убиквитинирование компонентов VEGFR сигнального пути, а также протеасомальное разрушение α-субъединицы транскрипционного фактора HIF-1, которое нарушается в условиях гипоксии, что впоследствии приводит к накоплению HIF-1 в опухолевых клетках и активации транскрипции участвующих в ангиогенезе генов [36, 37]. Существуют исследования, доказывающие, что протеасомы принимают участие в посттрансляционной модификации полипептида p105, который является предшественником NF-κappaBp50, что ведет к возникновению активных форм транскрипционного фактора NF-κappaB. Продемонстрирована зависимость между уровнем продукции фактора HIF1 и содержанием транскрипционного фактора NF-κappaB, что, скорее всего, обеспечивает косвенное участие NF-κappaBp50 в регуляции уровня ростового фактора VEGF и процесса неоангиогенеза в ткани плоскоклеточного рака головы и шеи [35]. Проведенное исследование показывает, что протеасомная деградация HIF-1 с участием PP-2A ведет к нарушению адгезивных контактов с экстраклеточным матриксом *in vitro* [37].

УПС может играть важную роль в получении трансформированными клетками невосприимчивости к антиростовым сигналам, деградируя наравне с каспазами белок гена ретинобластомы pRb (retinoblastoma protein) при участии убиквитин-лигазы Mdm2 (mouse double minute 2) и разрушая многие компоненты сигнального пути, опосредованного рост-ингибирующим цитокином TGF-β [38]. Вдобавок УПС участвует в регуляции апоптоза. Многие ядерные белки, осуществляющие программируемую клеточную гибель, являются субстратами для протеасом: опухолевый супрессор p53, транскрипционные факторы (c-Fos, c-Myc, AP-1), ингибитор NFκB IκB, белки, контролирующие клеточный цикл, белки, контролирующие активность каспаз (IAPs) и участвующие в проведении проапоптотического сигнала (cFLIP), белки семейства Bcl-2 [39].

### УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНАЯ СИСТЕМА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЛОСТИ РТА

Накопленные данные подтверждают, что УПС играет ключевую роль в метаболизме белков, участвующих в регуляции многих биологических процессов, таких как контроль клеточного цикла, пролиферация, апоптоз, неоангиогенез, прогрессирование и метастазирование опухоли [40]. Анализ систематических обзоров литературы на платформах PubMed, EMBASE, EBM и Web of Science, проведенный A. Villa и соавт. в 2018 г. с целью выявления прогностических биомаркеров для стратификации и долгосрочного наблюдения за прогрессированием оральной лейкоплакии как облигатного предрака плоскоклеточных карцином, показал связь между увеличением экспрессии генов, связанных с протеасомной системой, с высоким риском развития ПКПР [41].

Исследование, проведенные J. Li и соавт., показывают, что сверхэкспрессия активатора протеасом PA28γ связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ПКПР и способствует прогрессированию опухоли. Кроме того, по результатам исследования на модели ксенотрансплантата мыши было обнаружено, что отсутствие экспрессии PA28γ резко ингибирует рост, пролиферацию клеток в плоскоклеточном раке полости рта и замедляет рост опухоли [42].

Протеомное исследование, проведенное Z. Wang и соавт. с целью выявления потенциальных путей злокачественной трансформации лейкоплакии полости рта в плоскоклеточную карциному, показало увеличение экспрессии активаторов протеасом PA28a и PA28b, что подтверждает клиническую значимость протеасом как маркера ранней малигнизации. Данное

исследование продемонстрировало роль протеасомной деградации белков в процессинге внутриклеточных антигенов в пептиды, которые в дальнейшем связываются с молекулами МНС I [43].

РА28 $\gamma$ -опосредованные механизмы имеют большое значение для терапии рака, особенно в свете глубоко повышенных уровней РА28 $\gamma$  в опухолевой ткани. Значительное повышение уровня РА28 $\gamma$  наблюдалось, в основном, при опухоли молочной железы, особенно с плохим прогнозом [44, 45], колоректальном раке [46], гепатоцеллюлярной карциноме [47] и плоскоклеточном раке полости рта [48].

Исследования, результаты которых были представлены Х. Feng и соавт. в 2016 г., показывают, что активность активатора протеасомы РА28 $\alpha$  была существенно выше в тканях ПКПР по сравнению с его активностью в нормальной ткани. Данное исследование продемонстрировало, что при иммуногистохимии экспрессия РА28 $\alpha$  увеличивается со степенью прогрессирования дисплазии в эпителии слизистой оболочки полости рта. Установлено, что после оперативного лечения умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака не возникало рецидивов в первые 2 года, однако после радикального лечения высоко дифференцированной опухоли через 2 года диагностировались метастазы в шейные лимфоузлы и выживаемость составила 4 года.

В рамках вышеупомянутого исследования авторы использовали методы обратной генетики, которые позволили выявить, что у клеток ПКПР с снижением экспрессии РА28 $\alpha$  наблюдалось последовательное и статистически значимое уменьшение способности к инвазии и миграции. Инвазия была снижена до 52%, а миграция до 44%. Подавление экспрессии РА28 $\alpha$  привело к уменьшению роста опухоли клеток ПКПР *in vivo*. Объем опухолей уменьшился на 56% по сравнению с опухолями из контрольной группы, при этом процессы ангиогенеза и апоптоза не были затронуты [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УПС играет ключевую роль в патогенезе плоскоклеточных карцином полости рта на этапах начала малигнизации и последующей опухолевой прогрессии. Последние исследования функционирования протеасом при ПКПР продемонстрировали их ключевую роль в молекулярных механизмах развития данного заболевания. Дальнейшее изучение протеасомной системы в патогенезе ПКПР позволит найти достоверные маркеры прогнозирования развития рака полости рта из прекарцинозной патологии и оценить характер течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чойнзонов Е.Л., Спирина Л.В., Кондакова И. В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Кульбакин Д.Е. Прогностическая значимость определения активности протеасом в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Бюллетень СО РАМН*. 2014; 34 (4): 103–108.
2. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Вопросы онкологии*. 2012; 58 (1): 26–32.
3. Voutsadakis I.A. Ubiquitination and the ubiquitin – proteasome system in the pathogenesis and treatment of squamous head and neck carcinoma. *Anticancer Research*. 2013; 33 (9): 3527–3542.
4. Lub S., Maes K., Menu E., Bruyne E., Vanderkerken K., Valkenborgh. E. Novel strategies to target the ubiquitin proteasome system in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016; 7 (6): 6521–6537. DOI: 10.18632/oncotarget.6658.
5. Harshbarger W., Miller C., Diedrich C., Sacchettini J. Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib. *Structure*. 2015; 23 (2): 418–424. DOI: 10.1016/j.str.2014.11.017.
6. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 3–76.
7. Sijts E.J., Kloetzel P.M. The role of the proteasome in the generation of MHC class I ligands and immune responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2011; 68 (9): 1491–1502. DOI: 10.1007/s00018-011-0657-y.
8. Guimaraes G., Gomes M., Campos P.C., Marinho F.V., de Assis N., Silveira T.N., Oliveira S.C. Immunoproteasome subunits are required for CD8+ T cell function and host resistance to brucella abortus infection in mice. *Infection and Immunity*. 2018; 86 (3): e00615–00617. DOI: 10.1128/IAI.00615-17.
9. Mao I., Liu J., Li X., Luo H. REG $\gamma$ , a proteasome activator and beyond? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 65 (24): 3971–3980. DOI: 10.1007/s00018-008-8291-z.
10. Savulescu A.F., Glickman M.H. Proteasome activator 200: the heat is on. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2011; 10 (5): R110.006890. DOI: 10.1074/mcp.R110.006890.
11. Liu C.W., Jacobson A.D. Functions of the 19S complex in proteasomal degradation. *Trends in Biochemical Sciences*. 2013; 38 (2): 103–110. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.11.009.
12. Cascio P. PA28 $\alpha\beta$ : the enigmatic magic ring of the proteasome? *Biomolecules*. 2014; 4 (2): 566–584. DOI: 10.3390/biom4020566.
13. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic Immune Drug Discovery*. 2008; 2: 152–161. DOI: 10.2174/187221408786241847.
14. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and function. *The Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2009; 85: 12–36. DOI: 10.2183/pjab.85.12.
15. Шарова Н.П., Астахова Т.М., Карпова Я.Д., Абатурова С.Б., Люпина Ю.В., Богомякова Ю.В., Абрамова Е.Б., Ерохов П.А. Множественные формы протеасом как объекты для разработки новых противоопухолевых лекарств. *Онкохирургия*. 2011; 3 (2): 37–42.

16. Schliessmann S.S., Cicko S., Thomassen J., Anlasik T., Müller T., Idzko M., Zissel G., Sixt S.U. Acute smoke exposure decreases bronchial extracellular proteasome concentration. *The European Respiratory Journal*. 2011; 38: 737.
17. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Боттрисл А., Барлев Н.А., Цимоха А.С. Характеристика внеклеточных протеасом и ассоциированных с ними белков методом iTRAQ-масс-спектрометрии. *Цитология*. 2013; 55 (2): 111–122.
18. Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J. Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new house-keeping enzyme? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2007; 292 (2): 1280–1288. DOI: 10.1152/ajplung.00140.2006.
19. Bochmann I., Ebstein F., Lehmann A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.M., Dahlmann B. T lymphocytes export proteasomes by way of microparticles: a possible mechanism for generation of extracellular proteasomes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2014; 18 (1): 59–68. DOI: 10.1111/jcmm.12160.
20. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Гаузе Л.Н., Цимоха А.С. Сравнительный анализ вне- и внутриклеточных протеасом клеток человека линии K562. *Цитология*. 2011; 53 (6): 459–465.
21. Van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation Research*. 2011; 728 (1-2): 23–34. DOI: 10.1016/J.MRREV.2011.05.002.
22. Tang K., Liu J., Yang Z., Zhang B., Zhang H., Huang C., Ma J., Shen G.X., Ye D., Huang B. Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 400 (3): 432–436. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095.
23. Yuan A., Farber E.L., Rapoport A.L., Tejada D., Deniskin R., Akhmedov N.B., Farber D.B. Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles. *PLoS One*. 2009; 4 (3): 4722. DOI: 10.1371/journal.pone.0004722.
24. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Молчанов С.В. Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; (4): 53–59.
25. Штамм Т.А., Нарыжный С.Н., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Артамонова Т.О., Филатов М.В. Получение и анализ экзосом, секретлируемых злокачественно трансформированными клетками человека в системах *in vitro*. *Цитология*. 2012; 54 (5): 430–438.
26. Keller S., König A.-K., Marme F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehoul J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Letters*. 2009; 278 (1): 73–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
27. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Eehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Sülthmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage. *Gynecologic Oncology*. 2011; 122 (2): 437–446. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.
28. Tu Y., Chen C., Pan J., Xu J., Zhou Z.-G., Wang C.-Y. The ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2012; 5 (8): 726–738.
29. Bassermann F., Eichner R., Pagano M. The ubiquitin proteasome system – implications for cell cycle control and the targeted treatment of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1843 (1): 150–162. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.028.
30. Borg N.A., Vishva M.D. Ubiquitin in cell-cycle regulation and dysregulation in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*. 2017; 1: 59–77. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-040716-075607.
31. Skaar J.R., Pagano M. Control of cell growth by the SCF and APC/C ubiquitin ligases. *Current Opinion in Cell Biology*. 2009; 21 (6): 816–824. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.08.004.
32. Alao J.P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic intervention. *Molecular Cancer*. 2007; 6: 24. DOI: 10.1186/1476-4598-6-24.
33. Huang Q., Figueiredo-Pereira M.E. Ubiquitin/proteasome pathway impairment in neurodegeneration: therapeutic implications. *Apoptosis: an International Journal on Programmed Cell Death*. 2010; 15 (11): 1292–1311. DOI: 10.1007/s10495-010-0466-z.
34. Thibaudeau T.A., Smith D.M. A practical review of proteasome pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2019; 71 (2): 170–197. DOI: 10.1124/pr.117.015370.
35. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y. Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1, NF-κB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; Association with proteasome and calpain activities. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2013; 139 (4): 625–633. DOI: 10.1007/s00432-012-1366-0.
36. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Koval V.D., Chernyshova A.L., Shpileva O.V. Association of growth factors, HIF1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39 (9): 8655–8662. DOI: 10.1007/s11033-012-1720-y.
37. Rahimi N. The ubiquitin-proteasome system meets angiogenesis. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2012; 11 (3): 538–548. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0555.
38. Glasgow E., Mishra L. Transforming growth factor-beta signaling and ubiquitinators in cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2008; 15 (1): 59–72. DOI: 10.1677/ERC-07-0168.
39. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах. *Цитология*. 2010; 52 (4): 277–300.
40. Jang H.H. Regulation of protein degradation by proteasomes in cancer. *Journal of Cancer Prevention*. 2018; 23 (4): 153–161. DOI: 10.15430/JCP.2018.23.4.153.
41. Villa A., Celentano A., Glurich I., Borgnakke W.S., Jensen S.B., Peterson D.E., Delli K., Ojeda D. Vissink A., Farah C.S. World workshop on oral medicine vii: prognostic biomarkers in oral leukoplakia: a systematic review of longitudinal studies. *Oral Diseases*. 2019; 25 (Suppl. 1): 64–78. DOI: 10.1111/odi.13087.

42. Li J., Feng X., Sun C., Zeng X., Xie L., Xu H., Li T., Wang R., Xu X., Zhou X., Zhou M., Zhou Y., Dan H., Wang Z., Ji N., Deng P., Liao G., Geng N., Wang Y., Zhang D., Lin Y., Ye L., Liang X., Li L., Luo G., Jiang L., Wang Z., Chen Q. Associations between proteasomal activator PA28 $\gamma$  and outcome of oral squamous cell carcinoma: Evidence from cohort studies and functional analyses. *EBioMedicine*. 2015; 2 (8): 851–858. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.004.
43. Wang Z., Feng X., Liu X., Jiang L., Zeng X., Ji N., Li J., Li L., Chen Q. Involvement of potential pathways in malignant transformation from oral leukoplakia to oral squamous cell carcinoma revealed by proteomic analysis. *BMC Genomics*. 2009; 10: 383. DOI: 10.1186/1471-2164-10-383.
44. Wang X., Tu S., Tan J., Tian T., Ran L., Rodier J.F., Ren G. REG  $\gamma$ : a potential marker in breast cancer and effect on cell cycle and proliferation of breast cancer cell. *Medical Oncology*. 2011; 28 (1): 31–41. DOI: 10.1007/s12032-010-9546-8.
45. Chai F., Liang Y., Bi J., Chen L., Zhang F., Cui Y., Bian X., Jiang J. High expression of REG $\gamma$  is associated with metastasis and poor prognosis of patients with breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7 (1): 7834–7843.
46. Arlt A., Bauer I., Schafmayer C., Tepel J., Sebens Muerkoster S., Brosch M., Roder C., Kalthoff H., Hampe J., Moyer M.P., Folsch U.R., Schäfer H. Increased proteasome subunit protein expression and proteasome activity in colon cancer relate to an enhanced activation of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2). *Oncogene*. 2009; 28 (45): 3983–3996. DOI: 10.1038/onc.2009.264.
47. Kondo M., Moriishi K., Wada H., Noda T., Marubashi S., Wakasa K., Matsuura Y., Doki Y., Mori M., Nagano H. Up-regulation of nuclear PA28 $\gamma$  expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012; 3 (3): 379–385. DOI: 10.3892/etm.2011.415.
48. Kontos C.K. Surrogate prognostic biomarkers in OSCC: The paradigm of PA28 $\gamma$  overexpression. *EBioMedicine*. 2015; 2 (8): 784–785. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.032.
49. Xiaodong F., Yuchen J., Liang X., Lu J., Jing L., Chongkui S., Hao X., Ruinan W., Min Z., Yu Z., Dan H., Zhiyong W., Ning J., Peng D., Ga L., Ning G., Yun W., Dunfang Z., Yunfeng L., Qianming C. Overexpression of proteasomal activator PA28 $\alpha$  serves as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2016; 35: 35. DOI: 10.1186/s13046-016-0309-z.

## Вклад авторов

Михалев Д.Е. – разработка концепции статьи, составление черновика рукописи. Байдик О.Д. – разработка концепции статьи, анализ статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Кондакова И.В., Сиденко Е.А., Мухамедов М.Р., Сысолятин П.Г. – анализ статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

## Сведения об авторах

**Михалев Дмитрий Евгеньевич**, аспирант, кафедра стоматологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5899-3872.

**Байдик Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4748-4175.

**Кондакова Ирина Викторовна**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии опухолей, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0947-8778.

**Сиденко Евгения Александровна**, аспирант, лаборатория биохимии опухолей, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5838-9459.

**Мухамедов Марат Рафкатович**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1555-050X.

**Сысолятин Павел Гаврилович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4045-2664.

✉ **Михалев Дмитрий Евгеньевич**, e-mail: dm199412@gmail.com

Поступила в редакцию 20.11.2020

Подписана в печать 21.01.2021