

УДК 577.122.2:616-092-08

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.6 EDN: HPLNVO

**ПРОТЕАСОМНАЯ СИСТЕМА КЛЕТКИ. УЧАСТИЕ В ПРОТЕОСОМ ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
**© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Белоконь С.С., Кохан Н.В.,**  
**Петухов З.А.***Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме***Цель.** Описание морфофункциональных характеристик протеасом и их участия в патогенезе заболеваний.**Методика.** Для выделения и очистки внутриклеточных протеасом существуют два основных подхода: биохимический и аффинный. В биохимическом методе используются различные техники, такие как ступенчатое высаливание, ультрацентрифугирование и хроматография. Второй метод, аффинный, основан на использовании специального пептида НТВН, который содержит гистидины, сайт для расщепления TEV-протеазой и биотин-подобную последовательность. Этот пептид образует прочную связь с авидином, что позволяет эффективно и быстро очищать протеасомы в течение нескольких часов.**Результаты.** Протеасомы представляют собой мультисубъединичные протеазы, которые находятся в цитозоле. Их повсеместное присутствие и высокое содержание в компартментах отражает их центральную роль в обмене клеточных белков.**Заключение.** Исследования протеасомы за последнюю четверть века дали глубокое понимание ее структуры и функций, что в значительной степени способствовало нашему пониманию жизни клетки. Однако многие вопросы еще предстоит выяснить.*Ключевые слова:* протеасома, клетка, белок, апоптоз, протеасомная субъединица, белковый комплекс**PROTEASOME SYSTEM OF THE CELL. PARTICIPATION IN PROTEASOME PATHOGENESIS OF DISEASES****Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M., Belokon S.S, Kokhan N.V., Petuhov Z.A.***Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, GrodN, Republic of Belarus**Abstract***Objective.** Description of the morphofunctional characteristics of proteasomes and their participation in the pathogenesis of diseases.**Methods.** There are two main approaches for the isolation and purification of intracellular proteasomes: biochemical and affinity. The biochemical method uses various techniques such as stepwise salting, ultracentrifugation, and chromatography. The second method, affinity-based, is based on the use of a special НТВН peptide that contains histidines, a site for cleavage by TEV protease and a biotin-like sequence. This peptide forms a strong bond with avidin, which allows efficient and rapid purification of proteasomes within a few hours.**Results.** Proteasomes are multi-subunit proteases that reside in the cytosol. Their ubiquitous presence and high content in compartments reflects their central role in cellular protein metabolism.**Conclusion.** Studies of the proteasome over the last quarter century have provided a profound insight into its structure and function, which has greatly contributed to our understanding of cellular life. However, many questions remain to be elucidated.*Keywords:* proteasome, cell, protein, apoptosis, proteasome subunit, protein complex

## Введение

Протеасома – это крупная (2.5 МДа) мультисубъединичная протеиновая структура, обеспечивающая обусловленное убиквитином разрушение подлежащих гидролизу белков дефектной либо измененной структуры [1, 2]. Данный комплекс находится в цитоплазме клеток всех организмов, что свидетельствует об их абсолютной значимости [3]. Их масштабы схожи с масштабами рибосом, но их не всегда относят к органеллам.

Согласно современным представлениям, клеточные протеасомы вездесущи: они находятся как в нуклеарном пространстве, так и в цитозоле. Они связаны с мембранами, с их фосфолипидами, располагаясь перпендикулярно к гидрофильной стороне мембран, образованной полярными частями молекул липидов [4]. В ходе исследований была выявлена устойчивость к воздействию трипсина у части протеасом, что указывает на неполное проникновение протеасом внутрь мембраны [5].

Протеасомы найдены в разнообразных внеклеточных жидкостях: спинномозговой, альвеолярной и в плазме крови. Более того, протеасомы были определены в среде культивирования клеток. Обнаруженные в межклеточном пространстве протеасомы были названы внеклеточными, а обнаруженные в плазме крови получили название «циркулирующие протеасомы» (circulating proteasome), или ц-протеасомы (c-proteasome), иногда их называют п-протеасомами (p-proteasome; от: plasma proteasome) [1, 6]. Говоря в целом, протеасомы являются компонентом плазмы крови и обычно присутствуют у здоровых людей. Так, измеренная с помощью иммуноферментного анализа концентрация ц-протеасом у здоровых людей является по данным одних исследователей – 300 нг/мл, а по другим – 2350 нг/мл. Различие основывается на том, что первые авторы определяли концентрацию лишь 20S протеасом (коровая часть), в то время как другие исследователи измеряли общее наличие и структуру 20S и 26S протеасом. Такую разницу можно объяснить различными использованными методами иммуноферментного анализа [7, 8].

*26S протеасома* – зависящая от наработки энергии структура. Обеспечивает специфическую деградацию белков, которые конъюгированы с убиквитином. Изучение с помощью электронно-микроскопических методов позволило установить, что протеасома обладает гантелеобразной формой. Центральная часть представлена ферментным центром (или коровой частью). Данный комплекс с обеих сторон соединён с PA700 (Protein Activator) – комплексы, регулирующие активность протеасомы [9].

Основу протеасомы составляет коровая частица 20S, состоящая из 14 пар субъединиц с массой от 25 до 35 кДа. Все субъединицы объединяются в единую структуру. Её масса – 750 кДа. 20S-составляющая является фигурой вращения (цилиндр) протяжённостью 16 нм и радиусом 6 нм. 20S-составляющая протеасом включает в себя 7 пар  $\alpha$ -составляющих и 7  $\beta$ -составляющих. Изучение структуры с помощью рентгеновского излучения 20S протеасомы подтвердило организацию протеасомных субъединиц в  $(\alpha)_7(\beta)_7(\beta)_7(\alpha)_7$ -комплекс. Две пары округлых образований формируют три впячивания структуры радиусом около 2,5 нм [10].

Центральное пространство – протеолитическое – сформировано двумя  $\beta$ -кольцами, обращенными «голова к голове», и изолировано от двух внешних полостей, сформированных другими сторонами  $\beta$ -колец и  $\alpha$ -кольцами, воротами толщиной 3 нм. Объем внешнего пространства 20S-составляющей «Термоплазмы Ацидофильной» около 60 нм<sup>3</sup>, объем пространства, расположенного внутри ферментного комплекса, около 84 нм<sup>3</sup>, и её размеры сопоставимы с глобулярным ~70-кДа белком. Находятся во внутренней полости цилиндра на N-концах  $\beta$ -составляющей протеолитически активные сайты, а вход белка, подлежащего гидролизу, в полость ферментного комплекса ограничивают «ворота» с двух сторон 20S-протеасомы, образованные N-концами  $\alpha$ -субъединиц (рис. 1) [11,12].

Все субъединицы протеасом имеют одинаковую пространственную структуру, основанную на повышенной схожести аминокислот  $\alpha$  и  $\beta$  составляющих. Ориентированная в трехмерном пространстве упаковка составляющих являет собой пару непараллельных из 5 тяжёлых  $\beta$ -пластины, которые находятся между парами извитых (криволинейных)  $\alpha$ -составляющих и тремя такими же с противоположной стороны. Отличительной чертой между  $\beta$  и  $\alpha$  составляющими протеасом является наличие у последних добавочной нелинейной структуры [13]. Данная структура представляет собой комплекс плотно прилегающих друг к другу колец. Наружные кольца образованы  $\alpha$ -составляющими, а внутренние –  $\beta$ . Треонин, являющийся компонентом

$\beta$ -составляющих протеасом, способствует разрушению связей внутри белковых молекул, которые подлежат гидролизу (рис. 1) [1, 3].

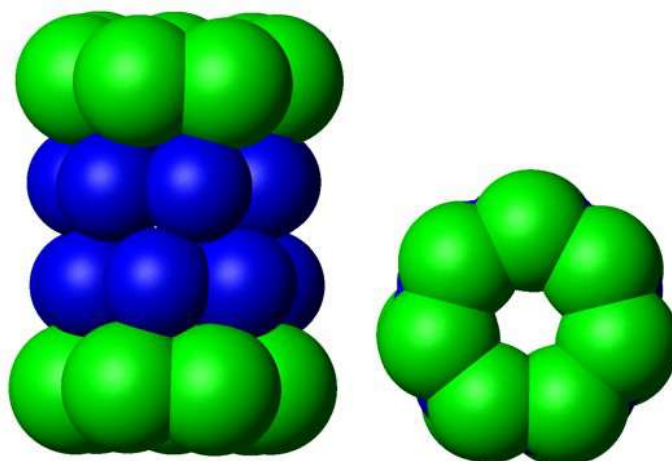


Рис. 1. Схематическое изображение протеасомы 26S пекарских дрожжей [1]

Протеасому относят к классу N-концевых нуклеофильных гидролаз (NTN hydrolase). К ингибированию эффективности гидролиза приводит замена N-концевого треонина  $\beta$ -субъединиц на серин. В составе протеасомы 14 протеазных центров. Три из семи  $\beta$ -субъединиц имеют треонин-протеазные ферментные центры разной субстратной специфичности, то есть каждая протеасома имеет 6 протеазных центров. Каспазоподобную активность имеет субъединица  $\beta_1$ , субъединица  $\beta_2$  – трипсиноподобную активность, а  $\beta_5$  – химотрипсиноподобную активность [1, 7, 13]. Образованные  $\beta$ -субъединицами протеиназные центры обращены во внутреннюю протеолитическую полость. Через пору, образованную  $\alpha$ -субъединицами, субстрат может получить к ним доступ.

Формы существования протеасом могут быть различны. Это обусловлено их модификациями после трансляции. Функции протеасом могут различаться даже от минимального изменения заряда их составляющих. Это явление обусловлено физическими свойствами (гидрофобными, электрическими и др.) биологических молекул [1, 3]. Существует ряд модификаций белковых молекул протеасом после окончания процесса трансляции таких как сумоилирование, N $\alpha$ -миристилирование, N $^{\alpha}$ -метилование, сукцинирование и другие. Протеасомы 26S пекарских дрожжей на данный момент являются максимально исследованным типом модификации молекул протеасом в связи с удобством проведения лабораторных экспериментов (изучение свойств, получение мутаций) на данном субстрате [14, 15].

Обнаружение убиквитинированных белков и подготовка их к деградации в каталитической протеасоме 20S происходит благодаря регуляторным комплексам протеасом. Данная подготовка состоит из выбора и соединения с объектом, высвобождения убиквитина, разворачивания и транспортировки объекта в ту часть протеасомы, где будет производится гидролиз (20S составляющей). Размеры белковых молекул, являющихся продуктами протеолиза, определяются функционированием каналов протеасом. Высвобождение пептидных остатков белковых молекул, как правило, происходит медленно. Это важно для дальнейшего результативного протеолиза, который будут осуществлять ферменты цитоплазмы [7, 8].

Протеасома 26S отвечает за разрушение пептидных молекул клеток. В ней разрушается до 90% клеточных белков. 20S составляющая, являющаяся коровой частью, – изолированный компартмент. Коровая часть состоит из ферментативных центров, осуществляющих протеолиз. В коровую часть протеасомы, обычно закрытую, могут проникнуть лишь те пептидные молекулы, которые соединены с четырьмя молекулами убиквитина. Входя в канал протеасомы, молекула белка теряет третичную и вторичную структуры, разрушаясь с образованием коротких пептидов, покидающих канал с другой стороны. Молекула убиквитина не попадает в канал протеасомы, а после разрушения белка прикрепляется к следующей белковой молекуле, подлежащей гидролизу – так называемое разрушение белка, обусловленное соединением с убиквитином [1, 5]. До 2004 г. считалось, что все ненужные клеточные белки гидролизуются протеазами лизосом.

Цель исследования – описание морфофункциональных характеристик протеасом и их участия в патогенезе заболеваний.

## Методика

Для выделения и очистки внутриклеточных протеасом существуют два основных подхода: биохимический и аффинный. В биохимическом методе используются техника, такая как ступенчатое высаливание, ультрацентрифугирование и хроматография. Вторым методом, аффинным, основан на использовании специального пептида НТВН, который содержит гистидины (Н), сайт для расщепления TEV-протеазой (Т) и биотин-подобную последовательность (В). Этот пептид образует прочную связь с авидином, что позволяет эффективно и быстро очищать протеасомы в течение нескольких часов [2, 16]. Существует также метод гель-фильтрации для извлечения 26S-составляющей, но он не исключает возможности наличия 20S-составляющей. Ультрацентрифугирование тоже применяется, но оно не подходит для аналитических исследований, поскольку не разделяет 26S и 20S-составляющие друг от друга [1, 7, 8].

Функции протеасом. Время жизни белковых молекул в клетке в основном определяется протеасомами. Гидролиз в протеасомах подвергается пептидные молекулы с ненормальной структурой, антигены и т.д. Протеасомы играют важную роль в регуляции активности иммунной системы, а также во всех процессах жизнедеятельности клеток тканей всего организма (митоз, опухолевый рост и запрограммированная клеточная гибель) [17]. То есть протеолиз внутри клетки является не механическим процессом деградации пептидов, а частью основных факторов, регулирующих жизнедеятельность клеток.

Белки циклины регулируют последовательную смену фаз клеточного цикла. Все фазы клеточного цикла имеют собственный регулятор. Это то, что обеспечивают протеасомы 26S. Одни циклины, как известно, в качестве метки для узнавания содержат области, концентрированные глутаминовой кислотой, серином, пролином и трионином, а ряд других – консервативный фрагмент из девяти аминокислот, который обычно располагается на расстоянии 40 аминокислотных остатков от N-конца. Регуляторный пептид, идентифицируемый какой-либо меткой, своим фрагментом связан с цепью убиквитина и расщепляется протеасомой 26S. Понятно, что сбой в его работе приведет к остановке клеточного цикла на той или иной фазе [16]. В раковых клетках также обнаруживают протеасомы. Они могут служить медицине в качестве противоопухолевых средств из-за их способности приводить к апоптозу злокачественные клетки [18].

Существуют различные точки зрения о внеклеточных протеасомах. Например, некоторые ученые считают, что накопление протеасом во внеклеточном пространстве связано прежде всего с необходимостью «расчистки территории» – избавлением от концентрирующихся во внеклеточном пространстве пептидов и активацией секретируемых клеткой белков-предшественников, а также процессингом антигенов. Другие исследователи считают, что нахождение протеасом во внеклеточном пространстве является причиной нарушений в клетках и выступает в качестве диагностического маркера заболеваний. Третьи рассматривают внеклеточные протеасомы как возможный прогностический параметр в исходе заболеваний [1, 13].

Модификации молекулы протеасомы, возникающие после завершения процесса трансляции, являются важным фактором, определяющим ферментную активность, способность связываться с определенным субстратом, расположение протеасомы в цитоплазме клетки и сохранение оптимальной структуры молекулы. Детальное изучение молекул протеасом на настоящий момент не завершено и является полем деятельности для дальнейших исследований [1, 8].

## Результаты исследования и их обсуждение

Участие в развитии нейродегенеративных заболеваний и главной отличительной особенностью этих заболеваний является дисфункция и отмирание клеток головного и спинного мозга, а также образование в цитоплазме больших агрегатов, которые образованы белками с аномальной структурой [19]. Во многих случаях в составе агрегатов обнаруживается убиквитин и протеасомы. Функциональные взаимоотношения протеасом и убиквитина в настоящее время являются объектом пристального изучения в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Опасность для жизнедеятельности клетки протеасомных включений также открытый вопрос. Было высказано предположение, что причиной образования этих телец при нейродегенеративных заболеваниях являются нарушения в функционировании убиквитин-протеасомной системы [1]. Несколькими группами исследователей было установлено, что ингибиторы протеасом вызывают формирование телец включения и гибель нейронов путем запрограммированной клеточной смерти в нейрональных клеточных культурах. Кроме того, оказалось, что в нейронах при заболевании Паркинсона снижена ферментативная активность протеасом. Однако в настоящее время изучены

белковые агрегаты, которые приводят к изменению функциональной работы протеасом. Так удалось установить связь между развитием болезни и дисфункцией убиквитин-протеасомной системы только для некоторых типов наследственных болезней (Паркинсона и Альцгеймера) [1, 14, 19].

Участие протеасом в канцерогенезе. Установлено, что при развитии карциномы Krebs наблюдается значительное снижение протеасом 26S по сравнению с нормальными тканями [20]. Увеличение содержания убиквитированных форм пептида Вах было заметно при раке предстательной железы с высокой экспрессией антиапоптотического пептида Bcl-2. Это приводит к снижению его содержания в клетке, угнетению апоптоза злокачественных клеток и увеличению риска летального исхода по шкале Глисона. Угнетение убиквитин-протеасомного пути расщепления белков ингибитором PSI способствует индукции апоптоза в клетках человеческой мезотелиомы [19].

В условиях *in vitro* было обнаружено, что уровень убиквитированных пептидов увеличивается в клетках почечноклеточной карциномы. К появлению почечной карциномы приводят мутации гена VHL при синдроме фон Хиппель-Линдау. Один из элементов E3-лигазы убиквитиновой системы кодируется геном VHL. Семейство транскриптомных факторов HIF деградирует посредством E3 убиквитиновой лигазы. Данные факторы при недостатке кислорода в тканях существенно увеличивают наработку факторов, способствующих росту сосудов, например, фактор роста эндотелия сосудов. Увеличение экспрессии ангиогенных факторов и прогрессирование рака почки связаны с нарушением убиквитин-протеасомного разрушения белков семейства HIF при мутациях E3-лигазы. При раке молочной железы достаточно часто выявляются нарушения гена кодирующих E3 лигазы [1, 11, 13, 19]. Кроме того, протеасомы играют значительную роль в развитии вирусных и аутоиммунных заболеваний.

Ингибиторы убиквитин-протеасомной системы как потенциальные лекарства. Нарушение работы некоторых компонентов системы убиквитин-протеасома, скорее всего, является причиной разнообразных заболеваний. С этим связана актуальность поиска специфических ингибиторов этой системы. Однако убиквитин-протеасомный комплекс является жизненно необходимым компонентом нормальной клетки. Наименее специфичными супрессорами активности убиквитин-протеасомной системы являются супрессоры ферментативной активности 20S протеасом и E1. Большинство используемых супрессоров активности 20S протеасом направлено на подавление их химоотрипсинподобной активности. По химической структуре большинство супрессоров активности – это короткие пептиды, взаимодействующие с каталитическими остатками в активном центре. Боронаты пептидов являются высокоспецифичными супрессорами активности протеасомы 20S [21].

Супрессоры активности протеасом 20S оказывают неблагоприятный эффект на клетки вплоть до разрушения путем запрограммированной клеточной гибели. При долговременном влиянии супрессоров активности 20S протеасом они оказываются для клеток токсичными и приводят к их гибели в результате апоптоза. Однако более чувствительны к данным веществам пролиферирующие клетки. Обращая внимание на этот факт, а также на антиангиогенное действие ингибиторов, можно заметить, что в борьбе с раком эти вещества должны быть эффективны. Один из протеасомных супрессоров – бортезомиб (bortezomib, PS-341, пиразинилкарбонил Phe-Leu-боронат, Velcade) – на данный момент нашел своё применение [1, 22]. Бортезомиб – сильный супрессор химоотрипсинподобной и частично трипсиноподобной активности протеасомы. После изучения противоопухолевой активности бортезомиба *in vitro* и *in vivo* начались его испытания в клинике. Стало известно, что бортезомиб в общем не проявляет эффекта как монопрепарат в лечении солидных опухолей, но в случае множественной миеломы и других гематологических заболеваний показывает хорошие результаты [23].

В настоящее время ведется поиск новых супрессоров протеасом, которые, скорее всего, обгонят по своей эффективности бортезомиб и его производные. Высокоспецифичный супрессор – салиноспирамид А (NPI-0052) – совсем недавно был получен из морских бактерий. Отличительная особенность данного супрессора от бортезомиба заключается в безвозвратном связывании со всеми ферментными центрами протеасомы. NPI-0052 ингибирует протеасому и NF-κB, чем бортезомиб, при использовании их в равных концентрациях, что было доказано в исследованиях *in vitro*. В то время как в ходе клинических исследований у пациентов с хроническим лимфолейкозом NPI-0052 оказывает более мощный апоптотический эффект изолированных клеток лимфоидного ряда. К тому же, NPI-0052 вызывает апоптоз клеток множественной миеломы, устойчивых к бортезомибу и другим лекарствам [1, 24].

Более эффективным методом по сравнению с подавлением активности 20S протеасомы является поиск и применение ингибиторов E3-лигаз и взаимодействий белок-субстрат-E3. Можно выделить несколько подходов. Первый подход – в качестве супрессоров E3 используются пептиды,

аналогичные части белка-субстрата, с которой связывается E3-лигаза. Было показано, что фосфопептид, отвечающий

N-концевой области IκB, защищает целый пептид от деградации протеасомами, а микроинъекции данного фосфопептида сдерживают активацию в них NF-κB в клетках. Второй подход – вести поиск малых молекул, которые будут специфично угнетать активные центры E3 или сайты их связывания с субстратом [1, 25]. Выбор и подходящая модификация данных соединений во многом облегчается, когда известны структуры установочных комплексов субстрат-E3. На примере поиска ингибиторов взаимодействия p53-Mdm2 можно рассмотреть результаты применения такого подхода. Обследование большой библиотеки малых молекул выявило семейство HLI-98, члены которого угнетали аутоубиквитинирование Mdm2 *in vitro*. Несмотря на то что эти молекулы ингибировали и другие

E3-лигазы, а при больших концентрациях даже E2, они были способны вызывать апоптоз трансформированных клеток, практически не оказывая отравляющего действия на нормальные клетки. Данное исследование продемонстрировало, что ингибирование E3, в частности Mdm2, можно рассматривать как альтернативный подход в лечении рака. В настоящее время известно еще несколько специфических низкомолекулярных супрессоров взаимодействия p53-Mdm2 [1, 21, 24].

Нутлины (Nutlins) были открыты первыми. Они являются производными цис-имидазолина и способны вытеснять p53 из комплекса с Mdm2. Связываются нутлины с гидрофобной полостью Mdm2, к которой в обычное время присоединены латеральные ответвления трех аминокислот p53, и не дают связываться с Mdm2. К накоплению в клетках p53 и продуктов генов, которые он активирует (например, p21 и p27), приводит обработка нутлинами. Эффект нутлина-3 – апоптоз раковых клеток с p53 дикого типа, а у нормальных клеток – замедление роста при сохранении жизнеспособности. Как позже выяснилось, нутлины угнетают помимо p53-Mdm2 и иные белок-белковые взаимодействия. В частности, пептид HIF1α связывается с тем же участком Mdm2, что и p53, поэтому нутлин-3 разрушает и это взаимодействие. Нутлины могут иметь терапевтический эффект на раковые клетки с мутантным p53: возрастает чувствительность ко многим лекарствам в таких клетках. Целью ряда исследований, проводимых в настоящее время, является изучение влияния супрессоров активности p53-Mdm2 (RITA, MI-63). Установлено, что их эффекты схожи с воздействием нутлинов. Далее перечислены некоторые механизмы пептидных лигаз. При вирусе папилломы человека белки-аптамеры взаимодействуют с вирусными пептидами, вызывая апоптотическую элиминацию HPV16-положительных опухолевых структур, не оказывая действия на здоровые клеточные структуры [1, 25].

К настоящему времени супрессоры лигазы SCFSkp2, CpdA (Compound A) были обнаружены и детально изучены, они предотвращают включение Skp2 в состав фермента. CpdA вызывает остановку клеточного цикла и SCFSkp2- и p27-зависимую клеточную смерть, действуя преимущественно на раковые клетки [1, 23, 24].

## Заключение

Протеасомы и убиквитин-протеасомная система играют важную роль в регуляции клеточных процессов и патологических состояниях. В раке, ингибиторы убиквитин-протеасомной системы могут быть использованы для борьбы с опухолями, особенно с гематологическими заболеваниями. Эти ингибиторы могут воздействовать на клетки, увеличивая их чувствительность к апоптозу.

В нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, дисфункция убиквитин-протеасомной системы может сопровождаться образованием агрегатов из аномальных белков и снижением ферментативной активности протеасом. Удалось установить связь между развитием болезни и дисфункцией убиквитин-протеасомной системы только для некоторых типов наследственных болезней.

В общем, применение веществ, изменяющих активность убиквитин-протеасомной системы, в терапевтических целях является очень перспективным. В первую очередь их используют в борьбе с злокачественными опухолями, однако, учитывая то, что нарушения в слаженной работе убиквитин-протеасомной системы имеют место и при других заболеваниях, можно предположить, что вскоре область применения супрессоров этой системы в медицине будет расширена.

## Литература (references)

1. Сорокин А.В., Ким Е.Р. Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. – 2009. – Т.49. – С. 3-76. [Sorokin A.V., Kim E.R. Ovchinnikov L.P. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. Advances in biological chemistry. – 2009. – Т.49. – P. 3-76. (in Russian)]
2. Bard J., Goodall E., Greene E., Jonsson E., Dong K., Martin A. Structure and Function of the 26S Proteasome. *Annual Review of Biochemistry*. – 2018. – V.87. – P. 697-724.
3. Dahlmann B. Mammalian proteasome subtypes: Their diversity in structure and function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2016. – V.597. – P. 132-140.
4. Budenholzer L., Cheng C., Li Y., Hochstrasser M. Proteasome Structure and Assembly. *Journal of Molecular Biology*. – 2017. – V. 429. – N.22. – P. 3500-3524.
5. Jung T., Grune T. Structure of the proteasome. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – V.109. – P. 1-39.
6. Gu Z.C., Enenkel C. Proteasome assembly. *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2014. – V.71. – N.24. – P. 4729-4745.
7. Mao Y. Structure, Dynamics and Function of the 26S Proteasome. *Subcell Biochemistry*. – 2021. – V.96. – P. 1-151.
8. Sakata E., Eisele M., Baumeister W. Molecular and cellular dynamics of the 26S proteasome. *Biochim Biophys Acta Proteins and Proteomics*. – 2021. – V.1869. – N.3. – P. 140583.
9. McCann T., Tansey W. Functions of the proteasome on chromatin. *Biomolecules*. – 2014. – V.4. – N.4. – P. 1026-1044.
10. Shin J., Muniyappan S., Tran N., Park H., Lee S., Lee B. Deubiquitination Reactions on the Proteasome for Proteasome Versatility. *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21. – N.15. – P. 5312.
11. Sahara K., Kogleck L., Yashiroda H., Murata S. The mechanism for molecular assembly of the proteasome. *Advances in biological regulation*. – 2014. – V.54. – P. 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2013.09.010>
12. Stadtmueller B., Hill C. Proteasome activators. *Molecular Cell*. – 2011. – V.41., N.1. – P. 8-19.
13. Sahu I., Glickman M. Proteasome in action: substrate degradation by the 26S proteasome. *Biochemical Society Transactions*. – 2021. – V.49., N.2. – P. 629-644.
14. Saeki Y., Tanaka K. Assembly and function of the proteasome. *Methods in Molecular Biology*. – V.832. – P. 315-337.
15. Yedidi R., Fatehi A., Enenkel C. Proteasome dynamics between proliferation and quiescence stages of *Saccharomyces cerevisiae*. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – V.51., N.6. – P. 497-512.
16. Maresh M., Salazar-Chaparro A., Trader D. Methods for the discovery of small molecules to monitor and perturb the activity of the human proteasome. *Future Medicinal Chemistry*. – 2021. – V.13., N.2. – P. 99-116.
17. Rousseau A., Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biology*. – 2018. – V.19., N.11. – P. 697-712. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0040-z>
18. Enenkel C. Proteasome dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – V.1843., N.1. – P. 39-46.
19. Catalgol B., Grune T. Proteasome and neurodegenerative diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2012. – V.109. – P. 397-414.
20. Türker F., Cook E, Margolis S. The proteasome and its role in the nervous system. *Cell Chemical Biology*. – 2021. – V. 28., N.7. – P. 903-917.
21. Grice G., Nathan J. The recognition of ubiquitinated proteins by the proteasome. *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – V.73., N.18. – P. 3497-3506.
22. Fricker L. Proteasome Inhibitor Drugs. *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 2020. – P. 1-5.
23. Yerlikaya A., Kanbur E. The Ubiquitin-Proteasome Pathway and Resistance Mechanisms Developed Against the Proteasomal Inhibitors in Cancer Cells. *Current Drug Targets*. – 2020. – V.21., N.13. – P. 1313-1325.
24. Osmulski P., Karpowicz P., Jankowska E., Bohmann J., Pickering A., Gaczyńska M. New Peptide-Based Pharmacophore Activates 20S Proteasome. *Molecules*. – 2020. – V.25., N.6. – P. 1439.
25. Gaczynska M., Osmulski P. Harnessing proteasome dynamics and allostery in drug design. *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – V.21., N.17. – P. 2286-2301.
26. Inada T. The proteasome's balancing act. *Nature Plants*. – 2019. – V.5., N.12. – P. 1203-1204.

**Информация об авторах**

*Бонь Елизавета Игоревна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии имени Д.А.Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: asphodela@list.ru

*Максимович Наталия Евгеньевна* – доктор медицинских наук, зав. кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслаков УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

*Зиматкин Сергей Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: smzimatkin@mail.ru

*Кохан Никита Витальевич* – студент УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: nikita.kokhan1@gmail.com

*Белоконь Сергей Сергеевич* – студент УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: dreamsergamacho@gmail.com

*Петухов Захар Александрович* – студент УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: zakhar20011@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.10.2023

Принята к печати 15.12.2023