

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛЫ ПРОТЕАСОМ: ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Е.Е. Шашова¹, Е.С. Колегова^{1,2}, И.В. Кондакова¹, А.А. Завьялов^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

В обзоре представлены данные о строении протеасомной системы, обсуждается ее участие в патогенезе многочисленных онкологических заболеваний, включая процесс метастазирования. Описываются отличительные структурные особенности внутри- и внеклеточных пулов протеасом, рассматриваются возможные пути их выхода во внеклеточное пространство и формы существования вне клетки. Кроме того, обсуждается значение циркулирующих протеасом для прогноза течения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: протеасомная система, внеклеточные формы протеасом, злокачественные новообразования, метастазирование.

Протеасомная система является внутриклеточным мультикаталитическим мультисубъединичным комплексом, обладает тремя основными протеолитическими активностями: химотрипсин-подобной, трипсин-подобной и каспаза-подобной – и осуществляет в клетке протеолиз цитозольных, ядерных белков (ненормальные белки, короткоживущие белки, поврежденные белки, долгоживущие белки); превращение неактивных белков-предшественников в активные белки; презентацию комплекса гистосовместимости I типа; регуляцию транскрипции генов и др. [50].

Каталитические комплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Непосредственно протеолиз происходит в каталитическом комплексе, ядре (20S протеасоме, молекулярная масса около 700 кДа), состоящем из четырех колец, расположенных друг над другом (α 1-7; β 1-7; β 1-7; α 1-7). В полости, образованной β -субъединицами, осуществляется сам процесс деградации белков: протеолитические сайты сосредоточены на N-конце субъединиц β 1, β 2 и β 5 каждого β -кольца. N-концевые домены α -субъединиц формируют своеобразные ворота (пору), открывающие или закрывающие доступ для поступления в каталитическую полость субстрата. Альфа-субъединицы также отвечают за узнавание субстрата [10]. В физиологических условиях без регуляторной субъединицы ворота закрыты. Связывание α -колец с регуляторной частицей (11S, 19S, PA200) контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности. Кроме того, активаторами протеасом способны выступать и их субстраты.

При этом малые олигопептиды могут подвергаться деградации вне зависимости от состояния ворот, в то время как для расщепления более крупных пептидов и белков функционирование и состояние α -колец является ключевым регуляторным фактором [26]. Также может произойти формирование модифицированных форм протеасом благодаря замене конститутивных субъединиц на иммунные или присоединению альтернативных регуляторов, что может сопровождаться изменением активности протеасом [32].

Протеолитические системы вовлечены в патогенез ряда злокачественных новообразований. Продемонстрирована важная роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе опухолей различных локализаций, таких как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак щитовидной железы, эндометрия, яичников, почки, мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, легкого и молочной железы [3, 4, 7–9, 12, 14, 27, 28, 52].

Актуальной проблемой онкологии является поиск маркеров метастазирования злокачественных новообразований различными высокотехнологичными методами, и зачастую кандидатными маркерами выступают показатели внутри- и внеклеточного протеолиза [5, 6, 11, 18]. Показана взаимосвязь показателей протеасомной системы с распространенностью опухолевого процесса и обсуждается их важная роль в процессах метастазирования. Так, при раке молочной железы (РМЖ) выявлено достоверное повышение как химотрипсин-подобной (ХТП), так и каспаза-подобной активности протеасом при местнораспространенных РМЖ (T₃₋₄) по сравнению с опухолями меньшего размера. В то же

время при обширном лимфогенном метастазировании РМЖ наблюдается значительное угнетение активности протеасом, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака [14]. В карциномах щитовидной и молочной желез обнаружен удивительный факт сходства характера изменения ХТП активности в зависимости от распространенности опухоли. Степень изменения ХТП активности в карциноме щитовидной железы значительно выше, чем при РМЖ [43]. При раке яичника выявлено значительное повышение химотрипсинподобной активности протеасом в метастатических очагах большого сальника, по сравнению с тканью первичной опухоли [17]. Кроме того, доказательством роли протеолитических систем в процессах метастазирования является подтвержденная взаимосвязь химотрипсинподобной активности протеасом с локомоторными белками в ткани рака яичников [4]. При некоторых локализациях дисбаланс в функционировании протеолитических систем, в частности протеасомной системы, способствует прогрессированию заболевания в отдаленные сроки [6, 11]. Кроме того, при сопоставлении уровня рецепторов женских половых гормонов в тканях молочной железы выявлено, что не всегда рецепторный статус первичной опухоли совпадает с аналогичными показателями в метастатической и неизменной тканях. Конверсию рецепторов эстрогенов с положительных в первичных опухолях на отрицательные в метастазах можно рассматривать как один из путей прогрессирования и формирования резистентности метастатических клеток к адьювантной гормонотерапии [15]. Описано участие протеасом в регуляции доступности эстрогеновых рецепторов, и, кроме того, в разрушении рецепторов прогестерона, в снижении экспрессии рецепторов EGFR и HER-2/neu, участие в деградации рецепторов инсулиноподобных факторов роста гормонов [20, 35, 36]. Для РМЖ характерно значительное изменение субъединичного состава протеасом в зависимости от выраженности экспрессии рецепторов эстрогенов. При этом содержание практически всех субъединиц выше при меньшем показателе экспрессии рецепторов эстрогена. Для рака эндометрия (РЭ) характерно выраженное изменение активности 26S пула протеасом в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов, кроме того, при РЭ наблюдаются значимые изменения тотального пула протеасом в зависимости от выраженности экспрессии рецепторов прогестерона [13].

Протеасомы в клетке могут находиться в ядре, в цитоплазме и быть связаны с фосфолипидным слоем мембран [34, 39]. У больших инвазивным протоковым раком молочной железы обнаружено, что опухолевые клетки содержат иммунные протеасомы, а также активаторы PA700 и PA28 $\alpha\beta$. Активатор PA28 $\alpha\beta$ и иммунные протеасомы лока-

лизованы в цитоплазме опухолевых клеток, тогда как субъединицы тотального пула протеасом $\alpha 1, 2, 3, 5, 6, 7$, а также активатор PA700 обнаружены в цитоплазме и в ядрах опухолевых клеток. Кроме того, протеасомы обнаруживаются и в стромальном компоненте РМЖ. Клетки стромы характеризуются более высоким отношением субъединиц $\alpha 1, 2, 3, 5, 6, 7$ к иммунной субъединице LMP2 по сравнению с клетками инвазивного протокового рака. Это означает, что пул протеасом в опухолевых клетках инвазивного протокового рака молочной железы обогащен иммунными протеасомами по сравнению с клетками стромы. Наличие протеасом в стромальном компоненте свидетельствует о том, что в микроокружении опухоли также идут активные процессы протеолиза с участием протеасомной системы, и, вероятно процессы, происходящие в стромальном компоненте, способствуют выходу протеасом во внеклеточное пространство [42].

Активно изучается проблема внеклеточных форм протеасом, циркулирующих в различных биологических жидкостях организма. Обсуждаются пути выхода протеасом во внеклеточное пространство, их биологическое значение, патогенетическая и прогностическая значимость. Установлено, что внеклеточные протеасомы присутствуют во внеклеточных жидкостях и плазме крови как здоровых, так и больных людей [41]. Данные масс-спектрометрического анализа показали, что в составе внеклеточной популяции протеасом присутствуют все субъединицы 20S протеасом и субъединицы 19S регуляторного комплекса [1]. Кроме того, циркулирующие протеасомы, выделенные из плазмы здоровых доноров, по форме и размеру сходны с 20S протеасомами, выделенными из эритроцитов, обладают протеолитической активностью, содержат стандартные и иммунные субъединицы [45, 54]. Очищенные внеклеточные протеасомы способны расщеплять специфичные для протеасом флуорогенные олигопептиды, и эта активность подавляется ингибиторами протеасом [2, 45].

Учитывая значимую роль протеасомной системы в патогенезе злокачественных новообразований, можно предположить, что при опухолевых процессах раковые клетки могут секретировать протеасомы во внеклеточное пространство либо протеасомы могут выходить в циркуляцию при распаде опухолевых клеток [49]. Кроме того, внеклеточные протеасомы могут появляться при разрушении микрочастиц, образованных в результате мембранного блеббинга – процесса, при котором содержимое цитоплазматической мембраны попадает в мембранные выступы и затем из активированных клеток формирует везикулы – микрочастицы гетерогенного размера от 0,1–1 мкм с соответствующим содержимым. Эти структуры могут выполнять роль мессенджеров между клетками, транспортируя различные молекулы [48, 51]. Показано, что бактериальная сфингомиелиназа спо-

собна к явной деградации микрочастиц и к высвобождению протеолитически активных протеасом [21]. С другой стороны, подобные микрочастицы могут быть мощным источником аутоантигенов и вызвать иммунные реакции, потому что аутоантигена к субъединицам протеасом обнаружены в плазме крови людей с аутоиммунными нарушениями [44].

Циркулирующие протеасомы могут существовать в свободной, невезикулярной форме. Одним из вариантов существования протеасом во внеклеточном пространстве может быть выход из экзосом. Экзосомы представляют собой микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретируемые различными клетками и способные нести белковые маркеры и генетическую информацию, таким образом, они участвуют в межклеточной коммуникации [18]. Полагают, что, кроме этой важной функции, экзосомы участвуют в горизонтальном переносе РНК и белков, облегчают иммунный ответ, участвуют в презентации антигенов и неклассической секреции белков, транспорте лекарств, в патогенезе болезней, связанных с расстройствами метаболизма и развитием злокачественных опухолей [16, 29, 37]. Показано, что экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток, содержат протеолитически активные 20S протеасомы, и предполагается, что эти экзосомы обладают кардиопротективным эффектом [31].

Существование везикулярного и экзосомального пути выхода в циркуляцию протеасом может объяснить наличие протеасом в плазме здоровых доноров. М. Wada et al. методом ИФА измеряли содержание циркулирующих протеасом в сыворотке от пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, с различными заболеваниями печени и обнаружили, что они были существенно выше, чем циркулирующие протеасомы в плазме здоровых людей [49]. При лейкозе протеасомы обнаружены на поверхности клеточных мембран лейкоцитов у больных, а также эти результаты подтверждены данными на клеточных линиях [22], что подтверждается данными других исследователей о существовании циркулирующих пулов протеасом, а также их дальнейшем участии в диссеминации опухоли [1, 2, 21, 24]. Увеличенные концентрации циркулирующих протеасом также были обнаружены в плазме пациентов с солидными опухолями, миелопролиферативным и миелодиспластическим синдромами [30, 33], при аутоиммунных заболеваниях [23], метастатической малигнизированной меланоме [47], саркоидозе [40], легочном альвеолярном протеинозе [19], при сепсисе и травмах [38, 46].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Боттрилл А., Барлев Н.А., Цимоха А.С. Характеристика внеклеточных протеасом и ассоциированных с ними белков методом iTRAQ-масс-спектрометрии // Цитология. 2013. № 2. С. 111–122.
2. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Гаузе Л.Н., Цимоха А.С. Сравнительный анализ вне- и внутриклеточных

Химиотерапия у больных острым лейкозом уменьшала, в некоторых случаях нормализовала концентрацию циркулирующих протеасом [49]. Таким образом, циркулирующие протеасомы – конститутивные компоненты человеческой сыворотки, и их концентрация может отражать состояние здоровья. В работе А. Zoeger et al. были изучены специфические различия в спектрах подтипа циркулирующих протеасом в 4 больших популяциях клеток крови, полученных от здоровых доноров и от больных аутоиммунными заболеваниями. Показано, что циркулирующие протеасомы являются интактными (неповрежденными) комплексами, а не фрагментами, и обладают протеолитической активностью [54]. Кроме того, протеасомы, выделенные из плазмы крови как здоровых доноров, так и больных аутоиммунными заболеваниями содержали набор конститутивных и иммунных субъединиц, в то время как протеасомы, выделенные из эритроцитов, содержали набор только конститутивных субъединиц. Также показаны структурные различия в протеасомах, выделенных из плазмы крови, от протеасом, выделенных из моноцитов и Т-лимфоцитов [21].

Обсуждается значение циркулирующих протеасом для прогноза течения онкологических заболеваний. О. Hoffmann et al. изучали концентрацию ц-протеасом в плазме крови при нематастатическом РМЖ в сравнении со здоровыми донорами, этот показатель был выше в группе больных РМЖ [24]. Кроме того, несмотря на наличие взаимосвязи между активностью и содержанием протеасом в опухоли с такими важными прогностическими параметрами, как размер опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессия рецептора Her2neu [3, 13, 14, 20, 36, 53], уровень плазменной концентрация циркулирующих протеасом не коррелировал с этими маркерами [24]. При эпителиальном раке яичников концентрация циркулирующих протеасом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью [25].

Таким образом, значение и биологическая роль циркулирующих протеасом остаются до конца неизвестными, однако показана их взаимосвязь с процессами метастазирования и результатами лечения. Результаты исследования возможности определения циркулирующих протеасом как маркеров прогноза метастазирования и эффективности лечения представляются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения.

протеасом клеток человека линии K562 // Цитология. 2011. № 6. С. 459–465.

3. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г. Роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 64–71.

4. Кондакова И.В., Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Связь активности внутриклеточных протеиназ с со-

- держания локомоторных белков в тканях первичных опухолей и метастазах при раке яичников // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40, № 6. С. 735–742.
5. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 45–50.
6. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 1. С. 26–32.
7. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
8. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтизенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
9. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С. 49–52.
10. Сорokin А.В., Kim E.P., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. 2009. Т. 49. С. 3–76.
11. 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 // Сибирский научный медицинский журнал. 2014. Т. 34, № 4. С. 103–108.
12. Шарова Н.П., Сумеди И.Р., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Люпина Ю.В., Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Родман Г.В. Диагностика рака щитовидной железы: ограничения существующих методов и перспективы будущих разработок // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014. № 4. С. 348–354.
13. Шашова Е.Е., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Глуценко С.А., Савенкова О.В. Связь активности и субъединичного состава протеасом с уровнем рецепторов эстрогенов и прогестерона при раке молочной железы и раке эндометрия // Молекулярная медицина. 2014. № 3. С. 51–56.
14. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А., Колегова Е.С. Изменение химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 45–49.
15. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизмененной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 42–45.
16. Штамм Т.А., Нарыжный С.Н., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Артамонова Т.О., Филатов М.В. Получение и анализ экзосом, секретируемых злокачественно трансформированными клетками человека в системах *in vitro* // Цитология. 2012. Т. 54, № 5. С. 430–438.
17. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б., Шпилева О.В. Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014. № 5. С. 448–455.
18. 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. С. 53–59.
19. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis // Immunobiology. 2015. Vol. 220 (3). P. 382–388. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.010.
20. Broussas M., Dupont J., Gonzalez A., Blaecke A., Fournier M., Corvaia N., Goetsch L. Molecular mechanisms, involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (10). P. 2281–2293. doi: 10.1002/ijc.24186.
21. Bochman I., Ebstein F., Lehman A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.-M., Dahlman B. T lymphocytes export proteasomes by way of microparticles: a possible mechanism for generation of extracellular proteasomes // J. Cell. Mol. Med. 2014. Vol. 18 (1). P. 59–68. doi: 10.1111/jcmm.12160.
22. Bureau J.P., Olink-Coux M., Brouard N., Bayle-Julien S., Huesca M., Herzberg M., Scherrer K. Characterization of prosomes in human lymphocyte subpopulations and their presence as surface antigens // Exp. Cell Res. 1997. Vol. 231 (1). P. 50–60.
23. Egerer K., Kuckelkorn U., Rudolph P.E., Ruckert J.C., Dorner T., Burmester G.-R., Kloetzel P.-M., Feist E. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29 (10). P. 2045–2052.
24. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // Anticancer Res. 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.
25. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.
26. Jung T., Grune T. Structure of the proteasome // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2012. Vol. 109. P. 1–39. doi: 10.1016/B978-0-12-397863-9.00001-8.
27. Kitagawa K., Kotake Y., Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products // Cancer Science. 2009. Vol. 100 (8). P. 1374–1381. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01196.x.
28. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // Mol. Biol. 2014. Vol. 48 (3). P. 384–389.
29. Keller S., Konig A.-K., Marme F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // Cancer Lett. 2009. Vol. 278 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
30. Lavabre-Bertrand T., Henry L., Carillo S., Guiraud L., Quali A., Dutaud D., Laurent Aubry L., Jean-François Rossi J.-F., Bureau J.P. Plasma proteasome level is a potential marker in patients with solid tumors and hemopoietic malignancies // Cancer. 2001. Vol. 92 (10). P. 2493–2500.
31. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome // Int. J. Proteomics. 2012;2012:971907. doi: 10.1155/2012/971907.
32. Mani A., Gelmann E.P. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (21). P. 4776–4789.
33. Ma W., Kantarjian H., Bekele B., Donahue A.C., Zhang X., Zhang Z.J., O'Brien S., Elihu Estey E., Estrov Z., Cortes J., Keating M., Giles F., Albitar M. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15 (11). P. 3820–3826. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3034.
34. Newman R.H., Whitehead P., Lally J., Coffey A., Freemont P. 20S human proteasomes bind with a specific orientation to lipid monolayers *in vitro* // Biochim. Biophys. Acta. 1996. Vol. 1281 (1). P. 111–116.
35. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koeffler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (15). P. 3825–3831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
36. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J., Lee A.V., Alarid E.T. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer // Oncogene. 2010. Vol. 29 (10). P. 1509–1518. doi: 10.1038/onc.2009.434.
37. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Siltmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 122 (2). P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.
38. 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. Heightened levels of circulating 20 S proteasome in critically ill patients // Eur. J. Clin. Invest. 2005. Vol. 35 (6). P. 399–403.
39. Rivett A.J., Palmer A., Knecht E. Electron microscopic localization of the multicatalytic proteinase complex in rat liver and in cultured cells // J. Histochem. Cytochem. 1992. Vol. 40 (8). P. 1165–1172.
40. Sixt S.U., Costabel U., Bonella F., Grunert K., Alami R., Hakenbeck J., Bauer P., Dahlmann B., Schmid K.W., Peters J., Wohlschlaeger J. Alveolar and intraparenchymal proteasome in sarcoidosis // Respir. Med. 2014. Vol. 108 (10). P. 1534–1541. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.004.
41. 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 // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. P. 737.
42. Shashova E.E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaya E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostayev N.G., Kondakova I.V., Sharova N. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors // PLoS ONE. 2014. Vol. 9 (10). E. 109933. doi: 10.1371/journal.pone.0109933.
43. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Y.V., Lyupina Yu.V., Sumedi I.R., Slonimskaya E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B.,

Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P., Choinzov E.L. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // *Bull Exp Biol Med.* 2013. Vol. 156 (2). P. 242–244.

44. Scheffler S., Kuckelkorn U., Egerer K., Dörner T., Reiter K., Soza A., Burmester G.R., Feist E. Autoimmune reactivity against the 20S-proteasome includes immunosubunits LMP2 (beta1i), MECL1 (beta2i) and LMP7 (beta5i) // *Rheumatology.* 2008. Vol. 47 (5). P. 622–626. doi: 10.1093/rheumatology/ken042.

45. Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J. Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new housekeeping enzyme? // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. 292 (2). L. 1280–1288.

46. Sixt S.U., Alami R., Hakenbeck J., Adamzik M., Kloß A., Costabel U., Jungblut P.R., Dahlmann B., Peters J. Distinct proteasome subpopulations in the alveolar space of patients with the acute respiratory distress syndrome // *Mediators Inflamm.* 2012;2012:204250. doi: 10.1155/2012/204250.

47. Stoebner P.E., Lavabre-Bertrand T., Henry L., Guiraud I., Carillo S., Dandurand M. High plasma proteasome levels are detected in patients with metastatic malignant melanoma // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152 (5). P. 948–953.

48. 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 //

Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 400 (3). P. 432–436 doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095.

49. Wada M., Kosaka M., Saito S., Sano T., Tanaka K., Ichihara A. Serum concentration and localization in tumor cells of proteasomes in patients with hematologic malignancy and their pathophysiologic significance // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. Vol. 121 (2). P. 215–223.

50. Xie Y. Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome // *J. Mol. Cell. Biol.* 2010. Vol. 2 (6). P. 308–317. doi: 10.1093/jmcb/mjq030.

51. 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. Vol. 4 (3). E. 4722. doi: 10.1371/journal.pone.0004722.

52. Zhang J., Wu P., Hu Y. Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20 (20). P. 2537–2551.

53. Zhang P.J., Zhao J., Li H.Y., Man J.H., He K., Zhou T., Pan X., Li A.L., Gong W.L., Jin B.F., Xia Q., Yu M., Shen B.F., Zhang X.M. CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome // *EMBO J.* 2007. Vol. 26 (7). P. 1831–1842.

54. Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B. Circulating proteasome are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.

Получена 7.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шашова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5079-8784.

Колегова Елена Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5865-1264.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Томский НИИ онкологии. E-mail: ZavvalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5087-2394.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THE INTRACELLULAR AND CIRCULATING POOLS OF PROTEASOMES: THE VALUE AT CANCER IN DIFFERENT LOCATIONS

E.E. Shashova¹, E.S. Kolegova^{1,2}, I.V. Kondakova¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

This review presents the structure of the proteasome system, discusses its involvement in the pathogenesis of many cancers, including the process of metastasis. It describes the distinctive structural characteristics of intra- and extracellular pools of proteasomes, possible ways of their exit into the extracellular space and their forms of existence outside the cell. Also in the present review discusses the importance of circulating proteasomes for prognosis course of the cancer.

Key words: proteasome system, the extracellular forms of the proteasomes, cancer, metastasis.

REFERENCES

1. Zaikova Y.Y., Kulichkova V.A., Ermolaeva Y.B., Barlev N.A., Tsimokha A.S., Bottrill A. Characterisation of extracellular proteasomes and its interacting proteins by ITRAQ – massspectrometry // *Citologija.* 2013. № 3. P. 111–122. [in Russian]

2. Zajkova Ju.Ja., Kulichkova V.A., Ermolaeva Ju.B., Gauze L.N., Cimoha A.S. The comparative analysis of extra- and intracellular proteasomes from K562 cell line // *Citologija.* 2011. № 6. P. 459–465. [in Russian]

3. Ivanova Je.V., Kondakova I.V., Cheremisina O.V., Afanas'ev S.G. Role of ubiquitin proteasome system in gastric cancer pathogenesis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2014. № 5. P. 64–71. [in Russian]

4. Kondakova I.V., Junusova N.V., Spirina L.V., Kolomic L.A., Villert A.B. Association between intracellular proteinase activities and the content of locomotor proteins in tissues of primary tumors and metastases of ovarian cancer // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2014. Vol. 40 (6). P. 735–742. [in Russian]

5. Kondakova I.V., Kakurina G.V., Spirina L.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Men'shikov K.Ju. Assessment of extracellular and intracellular proteolysis in pretumor and tumor diseases of the larynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 45–50. [in Russian]
6. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Chojnzonov E.L. Prognosis for the metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck // *Voprosy onkologii*. 2012. Vol. 58 (1). P. 26–32. [in Russian]
7. Spirina L.V., Kondakova I.V. The role of specific intracellular proteolysis in oncogenesis // *Voprosy onkologii*. 2008. Vol. 54 (6). P. 690–694. [in Russian]
8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin Y.A., Kolomiets L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V. Proteasome activity and growth factors expression in kidney, bladder and endometrial cancers // *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. № 1. P. 23–25. [in Russian]
9. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]
10. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P. Proteasome system of protein degradation and processing // *Uspehi biologicheskoy himii*. Vol. 49. P. 3–76. [in Russian]
11. Chojnzonov E.L., Spirina L.V., Kondakova I.V., Chizhevskaja S.Ju., Shishkin D.A., Kul'bakin D.E. Prognostic value of proteasome activity determination in squamous cell carcinomas of head and neck // *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2014. Vol. 34 (4). P. 103–108. [in Russian]
12. Sharova N.P., Sumedi I.R., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Liupina Iu.V., Shashova E.E., Kondakova I.V., Rodoman G.V. Diagnostics of thyroid cancer: limitations of the existing methods and perspectives for future developments // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol*. 2014. № 4. P. 348–354. [in Russian]
13. Shashova E.E., Spirina L.V., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Glushhenko S.A., Savenkova O.V. The association of proteasome activity and subunits composition with estrogen and progesterone receptors expression in breast and endometrial cancers // *Molekuljarnaja medicina*. 2014. № 3. P. 51–56. [in Russian]
14. Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Glushhenko S.A., Kolegova E.S. Chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities in breast cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2013. № 5. P. 45–49. [in Russian]
15. Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Glushhenko S.A. Comparative study of the levels of estrogen and progesterone receptors in normal, tumor and metastatic tissues of breast cancer patients // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 4. P. 42–45. [in Russian]
16. Shtamm T.A., Naryzhnyj S.N., Landa S.B., Burdakov V.S., Artamonova T.O., Filatov M.V. Isolation and proteomic analysis of exosomes secreted by human cancer cells in vitro // *Citologija*. 2012. Vol. 54 (5). P. 430–438. [in Russian]
17. Junusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Vil'ert A.B., Shpileva O.V. Expression and activity of proteases in metastasis of ovarian cancer // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol*. 2014. № 5. P. 448–455. [in Russian]
18. Junusova N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Molchanov S.V. Proteasomes and exosomes in ovarian cancer: relation with disease prognosis and clinical outcome // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 4. P. 53–59. [in Russian]
19. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis // *Immunobiology*. 2015. Vol. 220 (3). P. 382–388. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.010.
20. Broussas M., Dupont J., Gonzalez A., Blaecke A., Fournier M., Corvaia N., Goetsch L. Molecular mechanisms, involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor // *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124 (10). P. 2281–2293. doi: 10.1002/ijc.24186.
21. Bochman I., Ebstein F., Lehman 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 // *J. Cell. Mol. Med*. 2014. Vol. 18 (1). P. 59–68. doi: 10.1111/jcmm.12160.
22. Bureau J.P., Olink-Coux M., Brouard N., Bayle-Julien S., Huesca M., Herzberg M., Scherrer K. Characterization of prosomes in human lymphocyte subpopulations and their presence as surface antigens // *Exp. Cell Res*. 1997. Vol. 231 (1). P. 50–60.
23. Egerer K., Kuckelkorn U., Rudolph P.E., Ruckert J.C., Dorner T., Burmester G.-R., Kloetzel P.-M., Feist E. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases // *J. Rheumatol*. 2002. Vol. 29 (10). P. 2045–2052.
24. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // *Anticancer Res*. 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.
25. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.
26. Jung T., Grune T. Structure of the proteasome // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2012. Vol. 109. P. 1–39. doi: 10.1016/B978-0-12-397863-9.00001-8.
27. Kitagawa K., Kotake Y., Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products // *Cancer Science*. 2009. Vol. 100 (8). P. 1374–1381. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01196.x.
28. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // *Mol. Biol*. 2014. Vol. 48 (3). P. 384–389.
29. Keller S., Konig A.-K., Marme F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // *Cancer Lett*. 2009. Vol. 278 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
30. Lavabre-Bertrand T., Henry L., Carillo S., Guiraud I., Quali A., Dutaud D., Laurent Aubry L., Jean-François Rossi J.-F., Bureau J.P. Plasma proteasome level is a potential marker in patients with solid tumors and hemopoietic malignancies // *Cancer*. 2001. Vol. 92 (10). P. 2493–2500.
31. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome // *Int. J. Proteomics*. 2012;2012:971907. doi: 10.1155/2012/971907.
32. Mani A., Gelmann E.P. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (21). P. 4776–4789.
33. Ma W., Kantarjian H., Bekele B., Donahue A.C., Zhang X., Zhang Z.J., O'Brien S., Elihu Estey E., Estrov Z., Cortes J., Keating M., Giles F., Albitar M. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome // *Clin. Cancer Res*. 2009. Vol. 15 (11). P. 3820–3826. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3034.
34. Newman R.H., Whitehead P., Lally J., Coffey A., Freemont P. 20S human proteasomes bind with a specific orientation to lipid monolayers in vitro // *Biochim. Biophys. Acta*. 1996. Vol. 1281 (1). P. 111–116.
35. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koeffler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms // *Clin. Cancer Res*. 2010. Vol. 16 (15). P. 3825–3831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
36. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J., Lee A.V., Alarid E.T. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (10). P. 1509–1518. doi: 10.1038/ncr.2009.434.
37. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Stilmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 122 (2). P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.
38. 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. Heightened levels of circulating 20 S proteasome in critically ill patients // *Eur. J. Clin. Invest*. 2005. Vol. 35 (6). P. 399–403.
39. Rivett A.J., Palmer A., Knecht E. Electron microscopic localization of the multicatalytic proteinase complex in rat liver and in cultured cells // *J. Histochem. Cytochem*. 1992. Vol. 40 (8). P. 1165–1172.
40. Sixt S.U., Costabel U., Bonella F., Grunert K., Alami R., Hakenbeck J., Bauer P., Dahlmann B., Schmid K.W., Peters J., Wohlschlaeger J. Alveolar and intraparenchymal proteasome in sarcoidosis // *Respir. Med*. 2014. Vol. 108 (10). P. 1534–1541. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.004.
41. 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 // *Eur. Respir. J*. 2011. Vol. 38. P. 737.
42. Shashova E.E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaja E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostaev N.G., Kondakova I.V., Sharova N. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (10). E. 109933. doi: 10.1371/journal.pone.0109933.
43. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Y.V., Lyupina Y.V., Sumedi I.R., Slonimskaja E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B., Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P., Choinzonov E.L. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // *Bull Exp Biol Med*. 2013. Vol. 156 (2). P. 242–244.
44. Scheffler S., Kuckelkorn U., Egerer K., Dörner T., Reiter K., Soza A., Burmester G.R., Feist E. Autoimmune reactivity against the 20S-proteas-

ome includes immunosubunits LMP2 (beta1i), MECL1 (beta2i) and LMP7 (beta5i) // *Rheumatology*. 2008. Vol. 47 (5). P. 622–626. doi: 10.1093/rheumatology/ken042.

45. *Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J.* Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new housekeeping enzyme? // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. 292 (2). L. 1280–1288.

46. *Sixt S.U., Alami R., Hakenbeck J., Adamzik M., Kloß A., Costabel U., Jungblut P. R., Dahlmann B., Peters J.* Distinct proteasome subpopulations in the alveolar space of patients with the acute respiratory distress syndrome // *Mediators Inflamm.* 2012;2012:204250. doi: 10.1155/2012/204250.

47. *Stoebner P.E., Lavabre-Bertrand T., Henry L., Guiraud I., Carillo S., Dandurand M.* High plasma proteasome levels are detected in patients with metastatic malignant melanoma // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152 (5). P. 948–953.

48. *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 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 400 (3). P. 432–436 doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095.

49. *Wada M., Kosaka M., Saito S., Sano T., Tanaka K., Ichihara A.* Serum concentration and localization in tumor cells of proteasomes in

patients with hematologic malignancy and their pathophysiologic significance // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. Vol. 121 (2). P. 215–223.

50. *Xie Y.* Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome // *J. Mol. Cell Biol.* 2010. Vol. 2 (6). P. 308–317. doi: 10.1093/jmcb/mjq030.

51. *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. Vol. 4 (3). E. 4722. doi: 10.1371/journal.pone.0004722.

52. *Zhang J., Wu P., Hu Y.* Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20 (20). P. 2537–2551.

53. *Zhang P.J., Zhao J., Li H.Y., Man J.H., He K., Zhou T., Pan X., Li A.L., Gong W.L., Jin B.F., Xia Q., Yu M., Shen B.F., Zhang X.M.* CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome // *EMBO J.* 2007. Vol. 26 (7). P. 1831–1842.

54. *Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B.* Circulating proteasome are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.

ABOUT THE AUTHORS

Shashova Elena Evgenievna, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5079-8784.

Kolegova Elena Sergeevna, assistant researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: elena-kolegova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5865-1264.

Kondakova Irina Viktorovna, MD, Professor, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Center, phone: +7 3822 51-25-29. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149

Zavyalov Alexandr Alexandrovich, MD, DSc, Principal Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5087-2394.