

РОЛЬ УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Э.В. Иванова, И.В. Кондакова, О.В. Черемисина, С.Г. Афанасьев

*Томский НИИ онкологии
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ivanovaemilia@mail.ru*

Представлены данные об участии убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка. Показана роль протеасомной системы в регуляции клеточного цикла, неоагиогенеза и метастазирования опухоли. Рассматриваются аспекты участия убиквитин-протеасомной протеолитической системы в патогенезе усиленного распада мышечных белков при раковой кахексии. Обсуждается роль протеасомной системы в развитии рака желудка, индуцированного *H. Pylori*. При метастатическом раке желудка перспективным направлением исследований является клиническая оценка эффективности селективного ингибитора протеасом – таргетного препарата бортезомиб.

Ключевые слова: протеасомы, убиквитин, рак желудка, *H. Pylori*.

ROLE OF UBIQUITIN PROTEASOME SYSTEM IN GASTRIC CANCER PATHOGENESIS

E.V. Ivanova, I.V. Kondakova, O.V. Cheremisina, S.G. Afanasyev

*Tomsk Cancer Research Institute
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: ivanovaemilia@mail.ru*

The review presents data on the ubiquitin-proteasome system participation in pathogenesis of gastric cancer. The role of proteasome system in regulation of cell cycle, angiogenesis and tumor metastasis has been shown. The aspects of the participation of ubiquitin-proteasome proteolytic system in the pathogenesis of intensive muscle protein degradation in cancer cachexia are analyzed. The role of proteasome system in the development of *H. Pylori*-induced gastric cancer is discussed. The clinical assessment of selective proteasome inhibitor (bortezomib) is a promising area of research for metastatic gastric cancer.

Key words: proteasomes, ubiquitin, gastric cancer, *H. Pylori*.

Среди многообразия злокачественных новообразований рак желудка (РЖ) продолжает привлекать к себе пристальное внимание исследователей ввиду его широкой распространенности, разнообразия гистологических типов, раннего метастазирования, поздней выявляемости, а следовательно, высокой запущенности и смертности [6]. Молекулярный патогенез РЖ исследован недостаточно. В этой связи перспективным является изучение специфического внутриклеточного протеолиза, осуществляемого убиквитин-протеасомной системой. Протеасомы, являясь мультисубъединичными комплексами с несколькими протеолитическими активностями, участвуют в регуляции таких клеточных процессов, как репликация и репарация ДНК, транскрипция, передача сигналов, клеточный цикл, апоптоз, поскольку гидролизуют белки, осуществляющие эти процессы. Протеасомы являются мишенью при таргетной терапии рака, в частности, ингибиторы протеасом используются для лечения множественной миеломы и некоторых лимфом. Иммунные

26S-протеасомы необходимы для развития иммунного ответа и формирования комплексов гистосовместимости I класса [9].

Характеристика убиквитин-протеасомной системы

В последнее время пристальное внимание исследователей сосредоточено на убиквитин-зависимой протеасомной деградации белков, которая является конечным этапом внутриклеточного протеолиза [1, 7]. Деградация подавляющего большинства (80–90 %) внутриклеточных белков осуществляется протеасомами, которые представляют собой мультисубъединичные структуры, содержащие внутриклеточную полость, где расположено несколько пептидазных центров [1]. Четвертичная структура коровой 20S-протеасомы состоит из α - и β -субъединиц, которые образуют по 2 гептамерных кольца, сложенных стопкой. Внешние кольца содержат только α -субъединицы, а внутренние два кольца – только β -субъединицы. Пространственная структура всех протеасомных субъединиц одина-

кова, что следует из высокой гомологии аминокислотной последовательности α - и β -субъединиц. Внутреннее пространство протеасомы разделено на три компартмента: две внешние полости и одна внутренняя протеолитическая полость [8]. Известно, что протеасомы обладают трипсино-, химо трипсино- и каспазоподобной активностями, а также способностью гидролизовать пептидные связи после аминокислот с разветвленным радикалом [12].

Субъединица $\beta 1$ обладает каспазоподобной активностью (гидролизует пептидную связь после отрицательно заряженных аминокислотных остатков), субъединица $\beta 2$ – трипсиноподобной активностью, т.е. гидролизует пептидную связь преимущественно после положительно заряженных аминокислотных остатков, тогда как $\beta 5$ – химо трипсиноподобной активностью, т.е. гидролизует пептидную связь после объемных гидрофобных радикалов аминокислотных остатков [8].

Основным регуляторным компонентом 26S-протеасомы является 19S регуляторная частица. Она отвечает за узнавание полиубиквитинированных белков и, таким образом, обеспечивает селективность деградации субстрата. 19S регуляторная частица вовлечена в открытие поры короной 20S-протеасомы, разворачивание субстрата и продвижение его в протеолитическую полость [7].

По набору протеолитически активных субъединиц 26S-протеасомы млекопитающих можно разделить на 2 группы: конститутивные и иммунные [15]. Иммунные протеасомы содержат γ -интерферониндуцируемые каталитические субъединицы LMP7 ($\beta 5i$), LMP2($\beta 1i$) и MECL1 ($\beta 2i$) вместо каталитических субъединиц X ($\beta 5$), Y ($\beta 1$) и Z ($\beta 2$) конститутивных протеасом и выполняют несколько функций в иммунном ответе, в основном презентацию комплекса гистосовместимости I класса. Считается, что в отличие от конститутивной иммунопротеасомы генерирует пептиды, которые в последующем используются в презентации антигенов [14].

Отбор субстратов для протеолиза обеспечивает тем, что вход в 20S-протеасому обычно закрыт, и проникнуть в нее могут только белки, несущие специальную «метку». В качестве «метки» выступает полиубиквитиновая цепь (полиUb), состоящая как минимум из четырех мономеров убиквитина (Ub), присоединение убиквитина к белку-субстрату

осуществляет убиквитин-лигаза E3, которая осуществляет несколько циклов убиквитинирования. При входе в канал протеасомы полипептидная цепь белка разворачивается и протягивается через него, гидролизуясь до коротких пептидов, которые выходят на противоположном полюсе протеасомы. Сам убиквитин внутрь протеасомы не заходит, а после протеолиза маркированной им молекулы освобождается и метит другую мишень. Протеасома может регулировать не только количество, но и функции белков: в некоторых случаях белок не гидролизуются до коротких пептидов, а подвергается ограниченному протеолизу (процессингу), в результате которого функции белка могут существенно изменяться (рис. 1). Внушительное число ключевых регуляторных белков клетки элиминируется или процессируется протеасомой. Среди них циклины, ингибиторы циклин-зависимых киназ, фосфатазы, киназы, факторы транскрипции и трансляции. Такая важная биологическая роль протеасомной системы подразумевает, что она неминуемо должна быть вовлечена в патофизиологические процессы, результатом которых является развитие аутоиммунных, воспалительных, вирусных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний [8].

Убиквитин-протеасомная система при раке желудка

Протеасомы ответственны за избирательную деградацию белков в клетке и, таким образом, играют ключевую роль в таких клеточных процессах, как регуляция апоптоза, пролиферации и клеточного цикла, противоопухолевой иммунной системы, неоангиогенеза, прогрессирования и метастазирования опухоли [13]. В исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению активности и субъединичного состава протеасом в опухолях различных локализаций. Выявлено, что при раке молочной железы, эндометрия, плоскоклеточном раке головы и шеи химо трипсиноподобная активность протеасом в опухолевых клетках значительно выше, чем в клетках условно-нормальной ткани [4, 5, 11].

Исследование протеасомной активности при раке желудка показало, что в ткани опухоли тотальная активность протеасом была в 2,35 раза выше, чем в неизмененных участках слизистой ($p=10^{-5}$), активность 26S пула протеасом – в 1,91 раза ($p=0,007$), а активность 20S пула протеасом – в

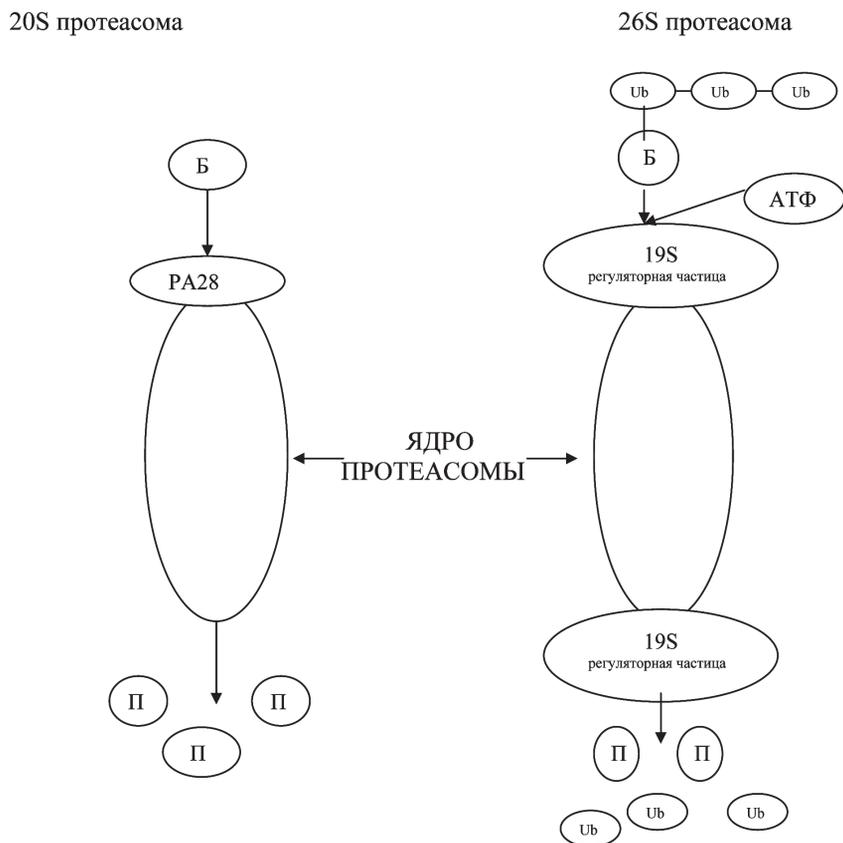


Рис. 1. Схема протеолиза в протеасомах: Б – белок; П – пептид; Ub – молекула убиквитина

1,61 раза ($p=0,009$) [3]. При раке желудка и колоректальном раке высокая химотрипсинподобная активность протеасом наблюдалась на фоне повышения уровня субъединицы Rpt6, обладающей АТРазной активностью и входящей в состав 19S субчастицы 26S-протеасом [5]. При раке желудка и молочной железы уровень субъединицы LMP2 связан с химотрипсинподобной активностью протеасом, что позволяет рассматривать изменение содержания LMP2 как важный механизм регуляции протеасомной активности. Повышение ее уровня может способствовать увеличению активности протеасом в тканях РЖ [5].

При исследовании плазмы крови было показано, что у пациентов с поздними стадиями рака прямой кишки, желудка и молочной железы медиана химотрипсинподобной активности была выше, чем у здоровых доноров, на 20–32 %. В отличие от этого у пациентов с ранними стадиями злокаче-

ственных опухолей были незначительные различия по сравнению с показателями, наблюдаемыми у здоровых людей. Повышение химотрипсинподобной активности протеасом в плазме характеризует запущенные формы рака прямой кишки, желудка и молочной железы [23]. Исследована роль субъединицы PA28 β в развитии и диагностике аденокарциномы желудка и показано значительное ее повышение в ткани опухоли. Предполагается, что эта частица может быть маркером РЖ [25].

Рак желудка часто ассоциирован с хеликобактериозом (70–90 % случаев), который является инфекцией с длительной, практически пожизненной персистенцией возбудителя в организме человека, при этом она способна взаимодействовать с иммунной системой и адаптироваться к ее изменениям [2]. Участие *H. pylori* в патогенезе рака желудка заключается в том, что микробная инвазия индуцирует хронический активный гастрит, который

переходит через предраковую стадию атрофического гастрита, кишечную метаплазию и дисплазию в рак желудка. Возможно, что эрадикация *H. pylori* предупреждает развитие рака желудка [28].

Показано, что протеасомная система является важным механизмом при развитии рака желудка, индуцированного *H. pylori*. Бактерии, инфицирующие слизистую оболочку желудка, способны влиять на активность протеасом в ее клетках, повреждая процесс деубиквитинирования белков, не подлежащих деградации. К числу таких белков относится опухолевый супрессор RUNX3, который инактивируется при раке желудка, индуцированном *H. pylori* [39].

Роль убиквитин-протеасомной системы в молекулярном патогенезе рака желудка

Известно, что протеасомная система играет важную роль в регуляции клеточного цикла, что важно для развития и прогрессирования опухолей, в том числе рака желудка. Поскольку на каждой фазе клеточного цикла действует собственный регулятор, жизнь его должна быть короткой, это и обеспечивает 26S-протеасома. Белок p27^{Kip1} предотвращает вхождение клеток в S-фазу клеточного цикла. В ответ на действие митогенных стимулов p27 убиквитинируется и подвергается протеасомной деградации. Как негативный регулятор клеточного деления p27 обладает свойствами супрессора опухолей [19]. Показано, что низкий уровень белка p27 ассоциирован с негативным прогнозом при раке различных органов, включая РЖ. При хроническом инфицировании *H. pylori* уменьшается экспрессия белка p27 в эпителиальных клетках, что было продемонстрировано на культуре клеток рака желудка, резистентных к апоптозу, путем трансфекции плазмидами, содержащими p27 мРНК, при совместном культивировании с *H. pylori*, что сопровождается усилением пролиферации и активным обновлением клеток [20].

Регуляция передачи сигналов посредством рецепторов, ассоциированных с тирозин-киназой, необходима для нормального функционирования биологических процессов, и нарушение этой регуляции может привести к развитию и прогрессированию различных злокачественных новообразований, включая рак желудка [26]. Сигнал, передаваемый с Met-рецептора тирозин-киназы, активирует E3 убиквитин-лигазу Cbl, которая осуществляет деградацию рецепторов Met-киназы. Нарушение этого

процесса приводит к гиперэкспрессии рецепторов Met-киназы, что связано со снижением выживаемости больных раком желудка [27].

Известно, что BCL6, транскрипционный ген-супрессор, является важным регулятором развития и прогрессирования рака желудка, который играет важную роль в дифференцировке посредством регуляции содержания циклина D2. Исследование функционирования BCL6 при раке желудка показало необходимость его деградации с помощью убиквитин-протеасомного пути [24].

В настоящее время доказана роль протеасомной системы в регуляции ангиогенеза, который является ведущим звеном в патогенезе злокачественных новообразований, включая рак желудка. Ген VHL кодирует один из компонентов E3 лигазы убиквитиновой системы [10]. Известно, что E3 убиквитиновая лигаза участвует в деградации семейства транскрипционных факторов HIF (Hypoxia-inducible factor), которые в условиях гипоксии повышают экспрессию ангиогенных факторов, в частности VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). При мутациях E3 лигазы происходит нарушение убиквитин-протеасомного разрушения белков семейства HIF и наблюдается повышение экспрессии ангиогенных факторов и прогрессирование злокачественных новообразований [10, 37]. При раке желудка HIF-1 α является важным фактором химиорезистентности к 5-фторурацилу и цисплатину [38]. Кроме того, предлагается использовать его определение для прогноза течения рака желудка.

Образование новых кровеносных сосудов является важнейшим условием для опухолевого роста. Показано эффективное подавление ангиогенеза ингибиторами протеасом *in vivo*, что связывают со снижением экспрессии рецепторов ключевых ангиогенных цитокинов VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) и PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) [31]. Конкретные механизмы участия убиквитин-протеасомной системы в контроле ангиогенеза включают убиквитинирование компонентов VEGFR-сигнального пути и способствование деградации PDGFR, что ингибирует опосредованный VEGF и PDGF ангиогенез [10, 29, 35]. Установлена важная роль VEGFR-сигнального пути в развитии метастазов при раке желудка и предлагаются новые подходы к ингибированию неоангиогенеза для антиметастатической терапии [16].

Основной функцией СНIP-белка является снижение экспрессии онкогенных белков. При раке желудка уровень экспрессии самого СНIP-белка значительно снижен по сравнению с прилежащей неопухоловой тканью. При многомерном регрессионном анализе показано, что снижение экспрессии СНIP-белка является прогностически неблагоприятным фактором рака желудка, таким образом, этот маркер может служить кандидатной мишенью для таргетной терапии. В частности, при исследованиях *in vitro* показано, что повышенная экспрессия СНIP-белка препятствовала формированию и закреплению колоний эндотелиальных клеток в агаре, подавляла рост ксенотрансплантатов у мышей, замедляла рост эндотелиальных клеток и формирование сосудистой стенки посредством подавления ядерного фактора NF-κB, опосредованного экспрессией интерлейкина-8. Исследования *in vivo* также подтвердили, что СНIP-белок подавляет формирование кровеносных сосудов, кроме того, он взаимодействует с NF-κB/p65, способствуя их убиквитинированию и деградации в протеасомах. Ограничение активности NF-κB и ингибирование интерлейкина-8 индуцировали ангиогенез, который был взаимосвязан с последующим метастазированием опухоли желудка [40].

Показано участие убиквитин-протеасомной протеолитической системы в патогенезе усиленного распада мышечных белков при раковой кахексии [18, 30, 34]. Показано, что расщепление определенных флуорогенных оснований увеличивается в мышцах больных раком желудка по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении активности протеасом не только в опухолевой ткани, но и в скелетных мышцах, как следствие развивающейся кахексии. Оказалось, что усиление деградации белков в убиквитин-протеасомной системе при РЖ происходит раньше, чем клинически наблюдается потеря массы тела, что дает основание предполагать возможность определения активации протеасом в целях ранней диагностики злокачественных новообразований [18].

Известно, что гастрин является физиологическим регулятором желудочной секреции соляной кислоты, к тому же он способствует поддержанию структуры эпителиальных клеток желудка путем регуляции экспрессии генов, таких как активатор и ингибитор плазминогена (PAI-2) и восстанавли-

вающий белок 1 (Reg1). На клеточной линии AGS рака желудка показана роль β-субъединицы протеасом (PSMB1) в регуляции транскрипции PAI-2 и Reg1 и повышение ее содержания в ядре во время стимуляции гастрином [33].

Новые перспективы таргетной терапии рака желудка с использованием ингибиторов протеасом

Бортезомиб, селективный ингибитор протеасом, является эффективным против некоторых типов опухолей, включая множественную миелому. В эксперименте, на семи типах опухолевых клеток рака желудка *in vitro* и при подкожном введении на мышах, проводилось изучение противоопухолевого эффекта бортезомиба. Введение бортезомиба индуцировало апоптоз и антипролиферативный эффект, в результате в данных клетках снизился уровень выживания. На винкрестин-резистентной клеточной линии рака желудка человека, SGC7901/VCR, была показана индукция апоптоза ингибитором протеасом MG 132 [41]. Исследованы антипролиферативный и апоптотический эффекты бортезомиба на трех линиях клеток рака желудка (SNU683, MUGC-3, MKN-29) и также получен противоопухолевый эффект при его применении совместно с цисплатином и доцетокселем [17].

Исследование клеточных линий рака желудка AGS и MKN-28 с применением протеасомного ингибитора MG132 показало, что MG132 ингибирует пролиферацию клеток линий AGS и MKN-28 и вызывает апоптоз. Был сделан вывод, что ингибитор протеасом может быть использован как новое лекарство при раке желудка [21]. В настоящее время проводятся клинические испытания бортезомиба на модели метастатического рака желудка [32, 36].

Заключение

Таким образом, изучение роли убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка необходимо для четкого понимания механизмов возникновения и развития заболевания. Исследования последних лет, связанные с изучением активности и субъединичного состава протеасом при раке желудка, позволили выяснить их роль в молекулярных механизмах развития и прогрессирования данного заболевания. Кроме того, изучение роли протеасомной системы в патогенезе рака желудка позволит найти маркеры прогноза развития рака желудка из предопухоловой патологии, а также оценить течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Е.Б., Шарова Н.П., Карнов В.Л. Протеасома: разрушать, чтобы жить // Молекулярная биология. 2002. № 36 (5). С. 761–776.
2. Авдеенко Т.В., Вусик М.В., Плешко Р.И., Евтушенко В.А., Матвеев О.А. Роль инфекционной составляющей и воспалительного клеточного инфильтрата в патогенезе рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 79–85.
3. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Черемисина О.В. Химотрипсинподобная активность протеасом и общая активность кальпаинов при раке желудка и толстой кишки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157, № 6. С. 753–756.
4. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слоимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38, № 1. С. 106–110.
5. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонов Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слоимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 3. С. 444–451.
6. Мартос С.И., Севостьянова Н.В., Дмитриева А.И., Кошель А.П., Степовая Е.А., Клоков С.С., Ракитин С.В., Залесная Е.В., Карпович А.В., Маевский Е.И. Полиморфизм генов ферментов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у больных раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 30–33.
7. Ротанова Т.В., Мельников Э.Э. АТР-зависимые протеиназы и протеолитические комплексы внутриклеточной деградации белков // Биомедицинская химия. 2008. Т. 54, № 5. С. 512–530.
8. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. 2009. № 49. С. 3–76.
9. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
10. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 65–70.
11. 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.
12. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах // Цитология. 2010. Т. 52, № 4. С. 277–300.
13. Цимоха А.С., Ватажок Ю.Я., Ващукова Е.С., Куличкова В.А., Волкова И.В., Ермолаева Ю.В., Миттенберг А.Г., Евтеева И.Н., Иванов В.А., Гаузе Л.Н., Константинова И.М. Субъединицы протеасом и α -РНП из клеток печени крыс фосфорилированы по тирозину и треонину // Цитология. 2005. Т. 47, № 5. С. 436–441.
14. Шарова Н.П., Астахова Т.М., Бондарева Л.А., Дмитриева С.Б., Ерахов П.А. Особенности формирования пулов протеасом в селезенке и печени крысы в постнатальном развитии // Биохимия. 2006. Т. 71, № 9. С. 1278–1286.
15. Almond J.B., Cohen G.M. The proteasome; a novel target for cancer chemotherapy // Leukemia. 2002. Vol. 16. P. 433–443.
16. Aoyagi K., Kouhiji K., Miyagi M., Kizaki J., Isobe T., Hashimoto K., Shirouzu K. Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer // World J. Crit. Care Med. 2013. Vol. 2 (4). P. 48–55. doi: 10.5492/wjccm.v2.i4.48. eCollection 2013 Nov 4.
17. Bae S.H., Ryoo H.M., Kim M.K., Lee K.H., Sin J.I., Hyun M.S. Effects of the proteasome inhibitor bortezomib alone and in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines // Oncol Reports. 2008. Vol. 19 (4). P. 1027–1032.
18. Bossola M., Muscaritoli M., Costelli P., Grieco G., Bonelli G., Pacelli F., Rossi Fanelli F., Doglietto G.B., Baccino F.M. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates with Disease Severity in Gastric Cancer Patients // Ann. Surg. 2003. Vol. 237 (3). P. 384–389.
19. Desdouets C., Brechot C. P27: A pleiotropic regulator of cellular phenotype and a target for cell cycle dysregulation in cancer // Pathol. Biol. (Paris). 2000. Vol. 48. P. 203–210.
20. Eguchi H., Carpentier S., Kim S.S., Moss S.F. p27^{kip1} regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori // Gut. 2004. Vol. 53 (6). P. 797–804.
21. Fan X.M., Wong B.C., Wang W.P., Zhou X.M., Cho C.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Lin M.C., Kung H.F., Lam S.K. Inhibition of proteasome function induced apoptosis in gastric cancer // Cancer. 2001. Vol. 93 (4). P. 481–488.
22. Hasselgren P.O., Fischer J.E. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation // Ann. Surg. 2001. Vol. 233. P. 9–17.
23. Hempel D., Wojtkiewicz M.Z., Kozłowski L., Romatowski J., Ostrowska H. Increased plasma proteasome chymotrypsin-like activity in patients with advanced solid tumors // Tumour Biol. 2011. Vol. 32, № 4. P. 753–759. doi: 10.1007/s13277-011-0177-2
24. Hirata Y., Ogasawara N., Sasaki M., Mizushima T., Shimura T., Mizoshita T., Mori Y., Kubota E., Wada T., Tanida S., Kataoka H., Kamiya T., Higashiyama S., Joh T. BCL6 degradation caused by the interaction with the C-terminus of pro-HB-EGF induces cyclin D2 expression in gastric cancers // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 100 (8). P. 1320–1329. doi: 10.1038/sj.bjc.6605010
25. Huang Q., Huang Q., Lin W., Lin J., Lin X. Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2010. Vol. 136. P. 1275–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0778-y.
26. Lai A.Z., Durrant M., Zuo D., Ratcliffe C.D., Park M. Met Kinase-dependent Loss of the E3 Ligase Cbl in Gastric Cancer // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287 (11). P. 8048–8059. doi: 10.1074/jbc.M112.339820
27. Lee J., Seo J.W., Jun H.J., Ki C.S., Park S.H., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Bae J.M., Sohn T.S., Noh J.H., Kim S., Jang H.L., Kim J.Y., Kim K.M., Kang W.K., Park J.O. Impact of MET amplification on gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target // Oncol. Rep. 2011. Vol. 25 (6). P. 1517–1524. doi: 10.3892/or.2011.1219.
28. Lu B., Li M. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (19). P. 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660.
29. Lu Z., Hunter T. Degradation of activated protein kinases by ubiquitination // Annu. Rev. Biochem. 2009. Vol. 78. P. 435–475. doi: 10.1146/annurev.biochem.013008.092711.
30. Mansoor O., Beaufriere B., Boirie Y., Rallièrre C., Taillandier D., Aourousseau E., Schoeffler P., Arnal M., Attaix D. Increased mRNA levels for components of the lysosomal, Ca²⁺-activated, and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways in skeletal muscle from head trauma patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 2714–2718.
31. Meissner M., Reichenbach G., Stein M., Hrgovic I., Kaufmann R., Gille J. Down-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 is a major molecular determinant of proteasome inhibitor-mediated antiangiogenic action in endothelial cells // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (5). P. 1976–1984. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3150.
32. Nakata W., Hakyakawa Y., Nakagawa H., Sakamoto K., Kinoshita H., Takahashi R., Hirata Y., Maeda S., Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomib in gastric cancer // Int. J. Oncol. 2011. Vol. 39 (6). P. 1529–1536. doi: 10.3892/ijo.2011.1141.
33. O'Hara A., Howarth A., Varro A., Dimaline R. The role of proteasome beta subunits in gastrin-mediated transcription of plasminogen activator inhibitor-2 and regenerating protein1 // PLoS One. 2013. Vol. 8 (3). e. 59913. doi: 10.1371/journal.pone.0059913.
34. Pallares-Trujillo J., Agell N., Garcia-Martinez C., López-Soriano F.J., Argilés J.M. The ubiquitin system: a role in disease? // Med. Res. Rev. 1997. Vol. 17 (2). P. 139–161.

35. *Rahimi N.* A role for protein ubiquitination in VEGFR-2 signalling and angiogenesis // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. P. 1189–1193. doi: 10.1042/BST0371189.
36. *Shah M.A., Power D.G., Kindler H.L., Holen K.D., Kemeny M.M., Ison D.H., Tang L., Capanu M., Wright J.J., Kelsen D.P.* A multicenter, phase II study of Bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma // *Invest. New Drugs.* 2010. Vol. 29 (6). P. 1475–1481. doi: 10.1007/s10637-010-9474-7.
37. *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, HIF-1 and NF- κ B expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
38. *Sun X.P., Dong X., Lin L., Jiang X., Wei Z., Zhai B., Sun B., Zhang Q., Wang X., Jiang H., Krissansen G.W., Qiao H., Sun X.* Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer // *FEBS J.* 2014. Vol. 281 (1). P. 115–128. doi: 10.1111/febs.12577.
39. *Tsang Y.H., Lamb A., Romero-Gallo J., Huang B., Ito K., Peek R.M. Jr., Ito Y., Chen L.F.* Helicobacter pylori CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation // *Oncogene.* 2010. Vol. 29 (41). P. 5643–5650. doi: 10.1038/ncr.2010.304.
40. *Wang S., Wu X., Zhang J., Chen Y., Xu J., Xia X., He S., Qiang F., Li A., Shu Y., Roe O.D., Li G., Zhou J.W.* CHIP functions as a novel suppressor of tumour angiogenesis with prognostic significance in human gastric cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62 (4). P. 496–508. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301522.
41. *Zhang Y., Shi Y., Li X., Du R., Luo G., Xia L., Du W., Chen B., Zhai H., Wu K., Fan D.* Proteasome inhibitor MG 132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp // *Cancer Biol Ther.* 2008. Vol. 7 (4). P. 540–546.

Поступила 15.06.14

REFERENCES

1. *Abramova E.B., Sharova N.P., Karpov V.L.* The proteasome: Destroy to live // *Molekuljarnaja biologija.* 2002. Vol. 36 (5). P. 761–776. [in Russian]
2. *Avdeenko T.V., Vusik M.V., Pleshko R.I., Evtushenko V.A., Matveenko O.A.* Role of infectious component and inflammatory cell infiltrate in pathogenesis of gastric cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2011. № 5. P. 79–85. [in Russian]
3. *Ivanova Je.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V.* Chymotrypsin-like activity of proteasomes and activity of calpains in stomach and colon cancer patients // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2014. Vol. 157 (6). P. 753–756. [in Russian]
4. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval' V.D., Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M.* Proteasome activity in tumors of the female reproductive system // *Bioorganicheskaja himija.* 2012. Vol. 38 (1). P. 106–110. [in Russian]
5. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval' V.D., Shashova E.E., Chojn-zonov E.L., Ivanova Je.V., Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Slonim-skaja E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G.* Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // *Molekuljarnaja biologija.* 2014. Vol. 48 (3). P. 444–451. [in Russian]
6. *Martov S.I., Sevost'janova N.V., Dmitrieva A.I., Koshel' A.P., Ste-povaja E.A., Klovov S.S., Rakin S.V., Zalesnaja E.V., Karpovich A.V., Maevskij E.I.* Gene polymorphism of phase I and phase II xenobiotic biotransformation enzymes in gastric cancer patients // *Sibirskij onko-logicheskij zhurnal.* 2010. № 4. P. 30–33. [in Russian]
7. *Rotanova T.V., Mel'nikov E.E.* δ ATP-dependent proteases and proteolytic complexes responsible for the intracellular protein degradation // *Biomedicinskaja himija.* 2008. Vol. 54 (5). P. 512–530. [in Russian]
8. *Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P.* Proteasome system of protein degradation and processing // *Uspehi biologicheskoi himii.* 2009. № 49. P. 3–76. [in Russian]
9. *Spirina L.V., Kondakova I.V.* Role of intracellular specific proteolysis in tumorigenesis // *Voprosy onkologii.* 2008. Vol. 54 (6). P. 690–694. [in Russian]
10. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Vintzenko S.I.* Angio-genesis regulation in renal and bladder cancers // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2008. № 4. P. 65–70. [in Russian]
11. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Chojn-zonov E.L., Muhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P.* Proteasome activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]
12. *Cimoha A.S.* Proteasomes: their role in cellular processes // *Citologija.* 2010. Vol. 52 (4). P. 277–300. [in Russian]
13. *Cimoha A.S., Vatazhok Ju.Ja., Vashukova E.S., Kulichkova V.A., Volkova I.V., Ermolaeva Ju.V., Mittenberg A.G., Evteeva I.N., Ivanov V.A., Gauze L.N., Konstantinova I.M.* The phosphorylation state of proteasomes and α -RNP from rat liver cells // *Citologija.* 2005. Vol. 47 (5). P. 436–441. [in Russian]
14. *Sharova N.P., Astahova T.M., Bondareva L.A., Dmitrieva S.B., Erohov P.A.* Peculiarities of proteasome pool formation in rat spleen and liver during postnatal development // *Biohimija.* 2006. Vol. 71 (9). P. 1278–1286. [in Russian]
15. *Almond J.B., Cohen G.M.* The proteasome; a novel target for cancer chemotherapy // *Leukemia.* 2002. Vol. 16. P. 433–443.
16. *Aoyagi K., Kouhiji K., Miyagi M., Kizaki J., Isobe T., Hashimoto K., Shirouzu K.* Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer // *World J. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 2 (4). P. 48–55. doi: 10.5492/wjccm.v2.i4.48. eCollection 2013 Nov 4.
17. *Bae S.H., Ryoo H.M., Kim M.K., Lee K.H., Sin J.I., Hyun M.S.* Effects of the proteasome inhibitor bortezomib alone and in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines // *Oncol Reports.* 2008. Vol. 19 (4). P. 1027–1032.
18. *Bossola M., Muscaritoli M., Costelli P., Grieco G., Bonelli G., Pacelli F., Rossi Fanelli F., Doglietto G.B., Baccino F.M.* Increased Muscle Proteasome Activity Correlates With Disease Severity in Gastric Cancer Patients // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 237 (3). P. 384–389.
19. *Desdouets C., Brechot C.* P27: A pleiotropic regulator of cellular phenotype and a target for cell cycle dysregulation in cancer // *Pathol. Biol. (Paris).* 2000. Vol. 48. P. 203–210.
20. *Eguchi H., Carpentier S., Kim S.S., Moss S.F.* p27^{kip1} regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori // *Gut.* 2004. Vol. 53 (6). P. 797–804.
21. *Fan X.M., Wong B.C., Wang W.P., Zhou X.M., Cho C.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Lin M.C., Kung H.F., Lam S.K.* Inhibition of protea-some function induced apoptosis in gastric cancer // *Cancer.* 2001. Vol. 93 (4). P. 481–488.
22. *Hasselgren P.O., Fischer J.E.* Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 233. P. 9–17.
23. *Hempel D., Wojtukiewicz M.Z., Kozłowski L., Romatowski J., Ostrowska H.* Increased plasma proteasome chymotrypsin-like activity in patients with advanced solid tumors // *Tumour Biol.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 753–759. doi: 10.1007/s13277-011-0177-2
24. *Hirata Y., Ogasawara N., Sasaki M., Mizushima T., Shimura T., Mizoshita T., Mori Y., Kubota E., Wada T., Tanida S., Kataoka H., Kamiya T., Higashiyama S., Joh T.* BCL6 degradation caused by the inter-action with the C-terminus of pro-HB-EGF induces cyclin D2 expression in gastric cancers // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 100 (8). P. 1320–1329. doi: 10.1038/sj.bjc.6605010
25. *Huang Q., Huang Q., Lin W., Lin J., Lin X.* Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 136. P. 1275–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0778-y.
26. *Lai A.Z., Durrant M., Zuo D., Ratcliffe C.D., Park M.* Met Kinase-dependent Loss of the E3 Ligase Cbl in Gastric Cancer // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287 (11). P. 8048–8059. doi: 10.1074/jbc.M112.339820.
27. *Lee J., Seo J.W., Jun H.J., Ki C.S., Park S.H., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Bae J.M., Sohn T.S., Noh J.H., Kim S., Jang H.L., Kim J.Y., Kim K.M., Kang W.K., Park J.O.* Impact of MET amplification on

- gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target // *Oncol. Rep.* 2011. Vol. 25 (6). P. 1517–1524. doi: 10.3892/or.2011.1219.
28. Lu B., Li M. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (19). P. 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660.
29. Lu Z., Hunter T. Degradation of activated protein kinases by ubiquitination // *Annu. Rev. Biochem.* 2009. Vol. 78. P. 435–475. doi: 10.1146/annurev.biochem.013008.092711.
30. Mansoor O., Beaufre B., Boirie Y., Ralliere C., Taillandier D., Aourousseau E., Schoeffler P., Arnal M., Attaix D. Increased mRNA levels for components of the lysosomal, Ca²⁺-activated, and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways in skeletal muscle from head trauma patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 2714–2718.
31. Meissner M., Reichenbach G., Stein M., Hrgovic I., Kaufmann R., Gille J. Down-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 is a major molecular determinant of proteasome inhibitor-mediated antiangiogenic action in endothelial cells // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (5). P. 1976–1984. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3150.
32. Nakata W., Hakyakawa Y., Nakagawa H., Sakamoto K., Kinoshita H., Takahashi R., Hirata Y., Maeda S., Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomib in gastric cancer // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39 (6). P. 1529–1536. doi: 10.3892/ijo.2011.1141.
33. O'Hara A., Howarth A., Varro A., Dimaline R. The role of proteasome beta subunits in gastrin-mediated transcription of plasminogen activator inhibitor-2 and regenerating protein1 // *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (3). e. 59913. doi: 10.1371/journal.pone.0059913.
34. Pallares-Trujillo J., Agell N., Garcia-Martinez C., López-Soriano F.J., Argilés J.M. The ubiquitin system: a role in disease? // *Med. Res. Rev.* 1997. Vol. 17 (2). P. 139–161.
35. Rahimi N. A role for protein ubiquitination in VEGFR-2 signalling and angiogenesis // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. P. 1189–1193. doi: 10.1042/BST0371189.
36. Shah M.A., Power D.G., Kindler H.L., Holen K.D., Kemeny M.M., Ilson D.H., Tang L., Capanu M., Wright J.J., Kelsen D.P. A multicenter, phase II study of Bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma // *Invest. New Drugs.* 2010. Vol. 29 (6). P. 1475–1481. doi: 10.1007/s10637-010-9474-7.
37. 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, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
38. Sun X.P., Dong X., Lin L., Jiang X., Wei Z., Zhai B., Sun B., Zhang Q., Wang X., Jiang H., Krissansen G.W., Qiao H., Sun X. Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer // *FEBS J.* 2014. Vol. 281 (1). P. 115–128. doi: 10.1111/febs.12577.
39. Tsang Y.H., Lamb A., Romero-Gallo J., Huang B., Ito K., Peek R.M. Jr., Ito Y., Chen L.F. Helicobacter pylori CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation // *Oncogene.* 2010. Vol. 29 (41). P. 5643–5650. doi: 10.1038/onc.2010.304.
40. Wang S., Wu X., Zhang J., Chen Y., Xu J., Xia X., He S., Qiang F., Li A., Shu Y., Roe O.D., Li G., Zhou J.W. CHIP functions as a novel suppressor of tumour angiogenesis with prognostic significance in human gastric cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62 (4). P. 496–508. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301522.
41. Zhang Y., Shi Y., Li X., Du R., Luo G., Xia L., Du W., Chen B., Zhai H., Wu K., Fan D. Proteasome inhibitor MG 132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp // *Cancer Biol Ther.* 2008. Vol. 7 (4). P. 540–546.