

ОГЛЯДИ

УДК 576.36+577.112.4

УБИКВИТИНИРОВАНИЕ ПРОТЕИНОВ И ЕГО ФУНКЦИИ В КЛЕТКЕ

В. В. ЛЫЛО

*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев;
e-mail: vlylo@mail.ru*

Обзор посвящен одному из важнейших посттрансляционных модификаторов протеинов – убиквитину. Рассмотрены основные механизмы реакций конъюгации убиквитина с субстратом, факторы, влияющие на убиквитинирование и его роль в регуляции разнообразных клеточных процессов.

Ключевые слова: посттрансляционные модификации, убиквитин, регуляция клеточных процессов.

Многие протеины подвергаются посттрансляционным модификациям, что расширяет их функциональные возможности. К таким модификациям относятся структурные изменения, например, образование дисульфидных мостиков, присоединение ацетатных и фосфатных биохимических функциональных групп, липидов и т. д., а также других протеинов и пептидов, в том числе, убиквитина.

Убиквитин – небольшой высококонсервативный полипептид с молекулярной массой около 8,5 кДа, состоящий из 76 аминокислотных остатков, встречается во всех эукариотических клетках. Он может ковалентно связываться с другими протеинами, образуя изопептидную связь между С-концевым глициновым остатком убиквитина (G76) и ε-аминогруппой остатка лизина, расположенного на поверхности протеина-мишени. Этот процесс называется убиквитинированием, а модифицированный таким образом лизин принято называть сайтом убиквитинирования.

Убиквитинирование протеинов, как сигнал к их протеолитической деградации, было открыто еще в 70-е годы прошлого века. В 2004 году за открытие одного из важнейших процессов, происходящих в эукариотической клетке – АТР-зависимого убиквитин-опосредованного расщепления протеинов 26S протеасомой [1–5], была присуждена Нобелевская премия по химии. Процесс убиквитинирования проходит в два основных этапа. Сначала протеины, подлежащие уничтожению, метятся путем присоединения к ним цепочки молекул убиквитина, а затем расщепляются мульти-

субъединичным протеасомным комплексом [6–13]. За такие свойства убиквитин еще называют «черной меткой», «меткой смерти». Обычно протеасомной деградации подвергаются протеины короткоживущие, частично разрушенные и с нарушенной третичной структурой [6,7,14–16], но позднее было показано, что структурные и долгоживущие протеины тоже могут разрушаться протеасомным путем [17,18].

Конъюгация убиквитина с протеинами-субстратами происходит в три этапа с участием трех групп энзимов: E1, E2, E3 [4,19–23]. На рис. 1 представлена схематическая модель этого процесса. Убиквитин-активирующий энзим E1 (Uba – Ubiquitin-activating enzyme) АТР-зависимо формирует тиоэфирную связь между цистеином своего активного сайта и С-концевым глицином убиквитина. Активированный убиквитин переносится на активный цистеиновый остаток одного из убиквитин-переносящих или убиквитин-конъюгирующих энзимов E2 (Ubc – Ubiquitin-conjugating enzyme). Убиквитин-протеин лигаза E3 (Ubr – Ubiquitin-recognition factor или ubiquitin-protein ligase) специфически узнает протеиновые субстраты и катализирует перенос убиквитина с E2 на субстратный лизиновый остаток, где убиквитин ковалентно связывается с субстратом. Последняя стадия процесса может происходить различными путями: убиквитин может переноситься от E2 к E3 до его конъюгации с субстратом, или активированный убиквитин может прямо переноситься от E2 к связанному с E3 субстрату. Лигаза E3 присоединяется к субстрату напрямую или через вспомога-

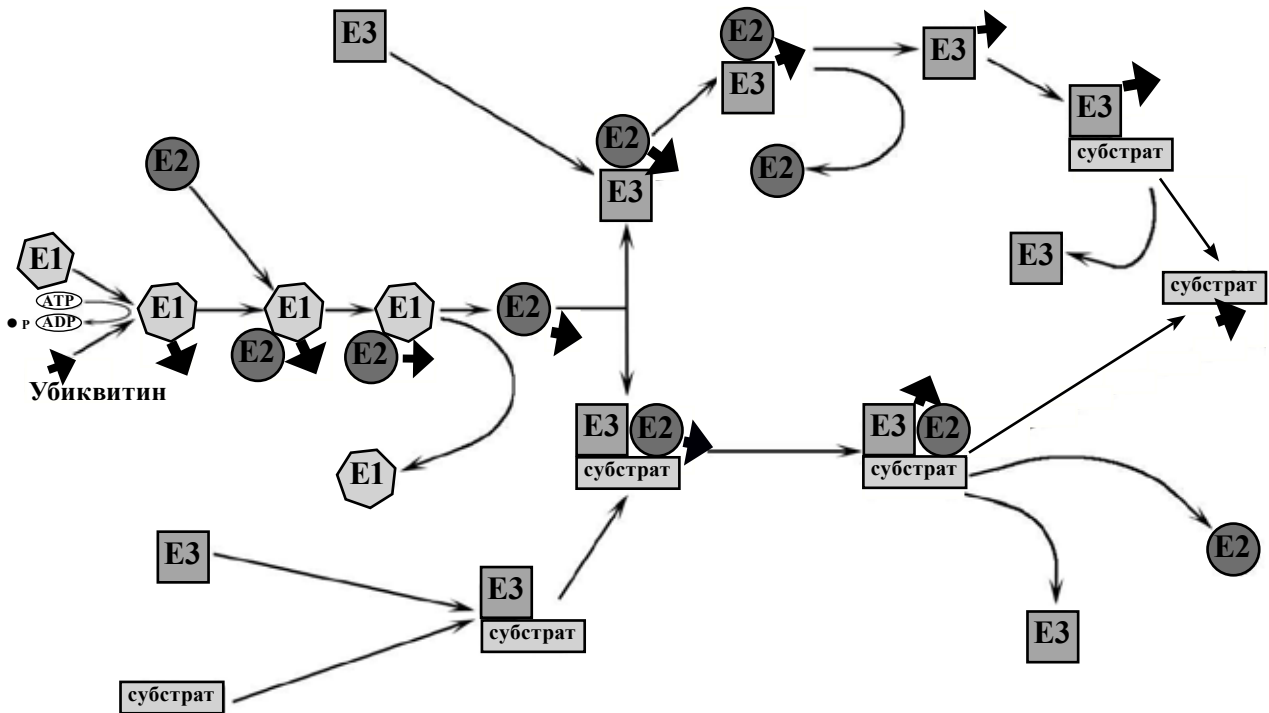


Рис. 1. Конъюгация убиквитина с протеинами-субстратами. E1 – убиквитин-активирующий энзим, E2 – убиквитин-конъюгирующий энзим, E3 – убиквитин-протеин лигаза

ный протеин [21]. Недавно был открыт новый класс энзимов убиквитинирования – фактор сборки убиквитиновой цепочки E4 [24,25]. Образование полиубиквитиновых цепочек происходит и в отсутствие E4, но при этом к субстратному протеину присоединяются только несколько убиквитиновых молекул, что часто бывает недостаточно для протеасомной деградации протеина *in vivo*. Энзимы типа E4 в комплексе с E1, E2 и E3 катализируют создание длинных цепей убиквитина.

Следует отметить, что в клетке существует только один вариант энзима E1, поскольку процесс активации универсален для любого убиквитинового пути. В то же время E2 и E3 существуют как большие семейства протеинов, что определяет высокую специфичность процесса убиквитинирования [18]. Каждый E2 участвует также в определенных клеточных процессах, таких как регуляция репарации ДНК (Ubc2/RAD6) [26], регуляция перехода от G1- к S-фазе клеточного цикла (Ubc3/CDC34) [27] и т. п. Энзим из семейства E2 взаимодействует с одним или несколькими протеинами семейства E3, которые играют ключевую роль в узнавании специфических субстратов. В связи с тем, что процессу убиквитинирования подвергается огромное количество протеинов, вариантов E3 в клетке осо-

бенно много [15,28–31]. Они отличаются друг от друга структурой каталитических доменов и субстратной специфичностью. Так, например, в геноме дрожжей закодировано 13 различных E2, а у млекопитающих их количество гораздо больше [7,32]. В геноме человека присутствуют около 50 E2 и 500 E3 энзимов [33–35].

В последнее время было показано, что все протеинлигазы E3 можно разделить на три группы в зависимости от структуры их каталитических доменов: HECT (Homologous to E6-AP Carboxyl Terminus), RING (Really Interesting New Gene) и U-box или PHD [7,22,36–39]. HECT-домены E3-энзимов – это консервативная область из 350 аминокислотных остатков, гомологичная С-концу E6-AP, одного из E3-энзимов. HECT E3-лигазы активно забирают связанный с E2 убиквитин, образуя тиоэфирные связи, а затем переносят убиквитин к субстрату [40,41]. На N-конце HECT лигаз имеется субстратсвязывающий домен, а С-концевой домен соединяет убиквитин с субстратом. RING-finger-домены E3-энзимов включают мотив из восьми цистеиновых и гистидиновых остатков, содержащий два иона цинка. RING E3-лигазы, в отличие от HECT, наоборот, действуют как адапторные молекулы, осуществляя прямой перенос связанного с E2 убиквитина на субстрат без

образования тиоэфирной связи [40,42]. E3-энзимы, содержащие U-box-домены, являются модифицированными RING-finger-мотивами без Zn^{2+} -связывающих лигандов. Некоторые из этих лигаз выполняют функции E4 [39,43]. Следует отметить, что процесс убиквитинирования обратим, так как имеются разнообразные деубиквитинирующие энзимы (DUBs) известные как изопептидазы. Они способны отщеплять убиквитин от субстратов, а также расщеплять мультиубиквитиновые цепи, что позволяет повторно использовать свободный убиквитин. Было обнаружено около 85 таких протеаз [44–48].

Со времени открытия убиквитина его исследование распространилось на многие области клеточной биологии [11–13,47–53]. Убиквитин в основном используется клетками как ковалентный модификатор других протеинов. Он метит их для протеасомной деградации или для изменения их регуляторной функции. Убиквитинирование участвует в регуляции очень многих клеточных процессов эукариот, а именно, пролиферации и дифференцировки, транскрипции и репарации ДНК, апоптоза и иммунного ответа, трансмембранного и везикулярного транспорта, контроля клеточного цикла и др. Дерегуляция процесса убиквитинирования часто приводит к нарушениям жизнедеятельности клетки и к развитию различных онкологических, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [11–13,54,55]. Так, например, нарушения в убиквитинировании встречаются в большинстве раковых клеток. Это приводит к дестабилизации онкосупрессоров, таких как p53 и повышенной экспрессии онкогенов *c-Myc* и *c-Jun* [56]. При нейродегенеративных заболеваниях, к которым относятся болезни Паркинсона и Альцгеймера наблюдается дисфункция убиквитин-протеасомной системы. Характерной чертой таких заболеваний является образование крупных внутриклеточных образований — тел включения, которые состоят из неправильно свернутых протеинов. В них также были обнаружены молекулы убиквитина и протеасомы. Однако, точная связь между патогенезисом нейродегенеративных заболеваний и функционированием убиквитин-протеасомной системы пока не установлена [57–64].

Убиквитинированные протеины распознаются специализированными убиквитин-связывающими доменами (UBD) [52,53,65–69]. Были идентифицированы по крайней мере 20 таких доменов. Убиквитин или полиубиквитиновые цепочки служат сигналом к узнаванию

субстратов протеинами, содержащими убиквитинсвязывающие домены. Такие протеины-рецепторы убиквитина взаимодействуют с убиквитинированными мишенями и регулируют разнообразные биологические процессы. Многие из UBD-содержащих протеинов сами моноубиквитинированы, но механизмы и функциональная роль этой модификации пока мало изучены [70].

В судьбе протеина-мишени большую роль играет как тип убиквитиновой цепочки, так и ее длина. Обычно в клетке наблюдали довольно короткие цепочки из 3–5 мономеров, но для присоединения к протеасоме длина K48-связанных полиубиквитинов играет критическую роль [71]. Минимальным сигналом для присоединения к протеасоме является цепочка из четырех убиквитиновых молекул [42]. Субстратные протеины могут модифицироваться моноубиквитинированием, то есть конъюгацией одиночной молекулы убиквитина с одним лизиновым остатком протеина-мишени. Некоторые субстраты модифицируются добавлением убиквитиновых молекул к нескольким лизиновым остаткам в процессе мультиубиквитинирования. Однако, аминокислотная цепь самого убиквитина имеет 7 остатков лизина в 6, 11, 27, 29, 33, 48 и 63 позициях (K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63 соответственно), которые могут действовать как сайты самоконъюгации. Таким образом, могут формироваться полиубиквитиновые цепочки, которые связываются с протеином-мишенью. Первоначально была идентифицирована убиквитиновая цепочка, образованная через Lys48. Однако недавно было показано, что все 7 лизиновых остатков могут использоваться для образования полиубиквитиновых цепочек [72–74]. Причем могут образовываться как линейные цепочки [75], так и цепочки, содержащие различные типы связей [76]. В работах [77,78] изучали производную убиквитина с метилированными аминокислотными группами. Показано, что метилированный убиквитин может эффективно связываться с протеиновыми субстратами, но не может образовывать полиубиквитиновые цепочки. Такие производные убиквитина могут в некоторых случаях использоваться как ингибиторы убиквитинзависимой деградации протеинов.

Тип убиквитиновой цепочки определяет дальнейшую судьбу протеина-мишени, меченого ею. На рис. 2 показана зависимость функциональной роли убиквитина от способа модификации субстрата (моно-, мульти- и полиубиквитинирование) и типа полиубиквитиновой цепочки. Одна из наиболее изученных

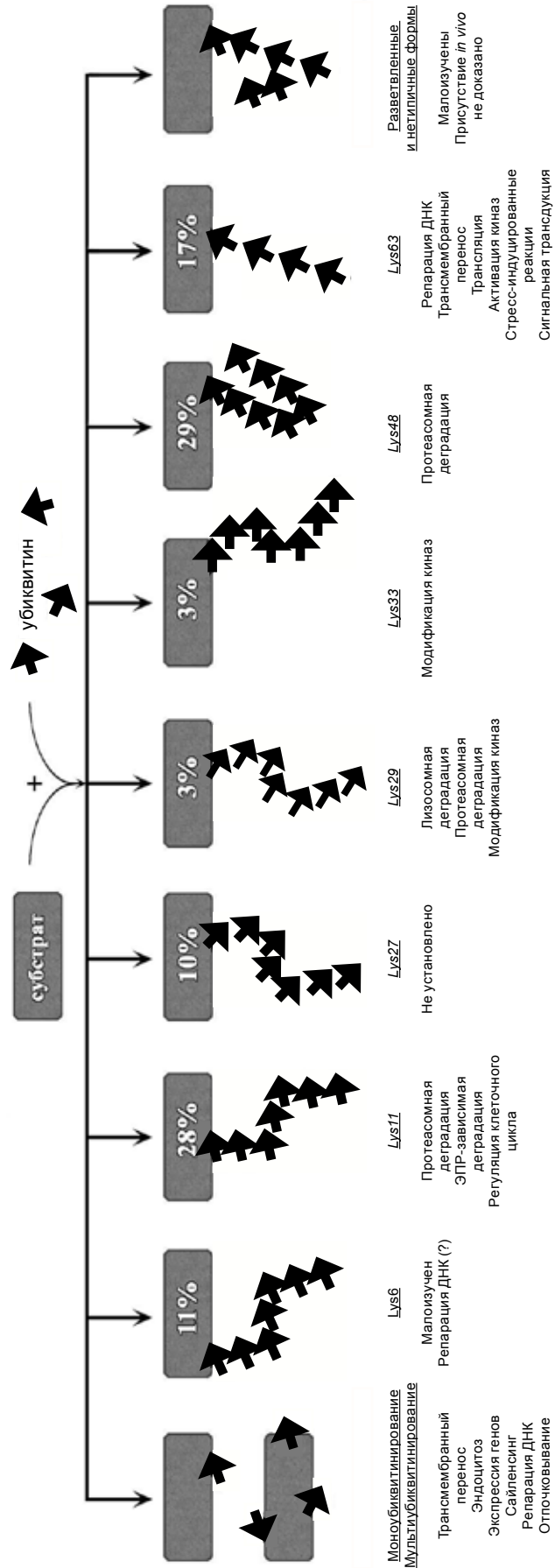


Рис. 2. Функциональная роль убиквитина в клеточных процессах

функций полиубиквитина – отправление протеинов к протеасоме для деградации [6]. Канонический сигнал для деградации включает четыре или больше убиквитиновых мономера, связанных через K48 остаток убиквитина. Однако в работе [79] было показано, что убиквитиновые K48-цепочки могут участвовать и в других клеточных процессах, не связанных с деградацией протеина-мишени. Моноубиквитинирование участвует в регуляции трансмембранного переноса, эндоцитоза, экспрессии генов, репарации ДНК, отпочковывания вируса [80–85]. Полиубиквитиновые цепочки, связанные через другие лизины, определяют различные непротеолитические пути для субстратных протеинов [51–53,65,66,74]. Так, например, цепочки, образованные через Lys63, генерируют сигналы, играющие ключевую роль в регуляции репарации ДНК [84–95], трансмембранного переноса [96–99], эндоцитоза [100,101], трансляции [102], активации протеинкиназ [103–107] и транскрипции [108–111]. В недавних работах было обнаружено, что все полиубиквитиновые, связанные не через K63, могут метить протеины для деградации [112]. Однако в работах [113,114] было показано, что K63-цепочки также могут служить меткой для 26S протеасомы. Другие типы цепочек могут выполнять как протеолитические, так и непротеолитические функции [112,115]. Имеется не так много работ [116–120], описывающих действие Lys11-связанных полиубиквитинов, хотя они встречаются почти также часто, как и Lys48-цепочки. О действии цепочек, сформированных через Lys6, Lys27, Lys29 и Lys33 пока сведений мало [41,121–125].

Большинство субстратных протеинов имеют много лизиновых остатков, поэтому возникает вопрос, как положение убиквитинового сигнала влияет на судьбу протеина-мишени? В некоторых случаях мишенями для убиквитинирования на протеиновой молекуле являются специфические лизины [6,126], а в других – они мало специфичны [127,128]. Кроме того, сейчас имеется несколько примеров, где N-конец протеинов, а не лизиновые остатки могут служить акцепторными сайтами убиквитинирования. Убиквитинирование, происходящее на таком неканоническом сайте – N-конец, – было показано для фактора транскрипции MyoD и приводило к протеасомной деградации [129,130].

Полиубиквитиновые цепочки также могут образовываться путем соединения убиквитиновой голова-хвост через α -аминогруппу на N-концах [131,132]. Такие линейные уби-

квитиновые полимеры могут образовываться *in vivo* из моноубиквитина с помощью соответствующего E3-лигазного комплекса LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) [133]. В недавних работах были обнаружены необычные функции цепочек этого типа в сигнальных процессах [134–137].

Цепочки, образованные конъюгацией лизиновых остатков одного типа, являются гомотипными, но имеются доказательства существования убиквитиновых цепей со смешанными типами связей, то есть, в одной цепочке в одной убиквитиновой молекуле используются несколько лизиновых остатков. При сборке полимера через несколько различных лизинов в убиквитиновом мономере получаются цепочки с такими связями, как Lys6/11, Lys27/29, Lys29/48, Lys29/33 [86,138].

К настоящему времени было найдено еще несколько убиквитинподобных модификаторов (Ubl, ubiquitin-like modifiers) протеинов. Они гомологичны убиквитину по аминокислотной последовательности и пространственной структуре и имеют C-концевой остаток Gly, который позволяет им образовывать конъюгаты с протеинами-мишенями [139–146]. Убиквитинподобные протеины (подобно убиквитину) присоединяются к субстрату посредством каскада энзиматических реакций и узнаются специализированными протеиновыми доменами. К семейству убиквитинподобных модификаторов относятся SUMO (Small ubiquitin-like modifier), NEDD8 (Neuronal-precursor cell-expressed developmentally downregulated protein 8), ISG15 (IFN-stimulated gene 15), FAT10 (F-adjacent transcript-10) и др. Они вовлечены в регуляцию различных клеточных процессов. SUMO, например, участвует в ядерном транспорте, транскрипции, репарации и репликации ДНК, апоптозе и стабилизации протеинов [89,143–146]. Была показана возможность интеграции убиквитинподобных молекул в убиквитиновую цепь, что вызывает появление гетерологичных цепей. Однако они пока очень мало изучены [147].

Таким образом, в данном обзоре рассмотрено современное состояние вопроса, касающегося основ биологии и биохимии убиквитинирования и его роли в регуляции клеточных процессов. Со времени открытия убиквитина (более 30 лет назад), интерес к нему не только не угас, а наоборот стремительно возрастает с каждым годом. В изучении этого протеина можно выделить несколько этапов. Первоначально убиквитин был известен как метка протеинов для деградации 26S протеасомой. В последние

несколько лет были обнаружены непротеолитические функции убиквитина и достигнут большой прогресс в понимании процесса убиквитинирования, но еще очень многое остается неясным. Убиквитиновые модификации необратимо или обратимо изменяют судьбу протеинов-мишеней. При воздействии на субстраты убиквитин может влиять на их локализацию, активность, структуру. Убиквитинирование регулируется на различных уровнях ферментами, катализирующими реакцию, а также свойствами субстратов. Существование большого разнообразия убиквитиновых сигналов вызывает вопрос, как достигается специфичность распознавания сигналов? Эти вопросы еще недостаточно хорошо изучены. Все это открывает широкие перспективы для дальнейшего изучения участия убиквитиновых модификаций в различных клеточных сигнальных путях.

УБИКВИТИНУВАННЯ ПРОТЕЇНІВ ТА ЙОГО ФУНКЦІЇ У КЛІТИНІ

В. В. Лило

Інститут молекулярної біології
і генетики НАН України, Київ;
e-mail: vlylo@mail.ru

Огляд присвячено одному з найважливіших посттрансляційних модифікаторів протеїнів – убіквітину. Розглянуто основні механізми реакцій кон'югації убіквітину із субстратом, фактори, які впливають на убіквітинування і його роль у регуляції різноманітних клітинних процесів.

Ключові слова: посттрансляційні модифікації, убіквітин, регуляція клітинних процесів.

UBIQUITINATION AND ITS FUNCTIONS IN A CELL

V. V. Lylo

Institute of Molecular Biology and Genetics,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: vlylo@mail.ru

S u m m a r y

This article reviews one of the most important post-translational protein modifiers – ubiquitin. The basic mechanisms of conjugation reactions of ubiquitin with substrate, factors influencing the ubiquitination and its role in regulation of different cellular processes have been considered.

Key words: post-translational modifications, ubiquitin, regulation of cellular processes.

1. Ciechanover A., Hod Y., Hershko A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1978. – **81**. – P. 1100–1105.
2. Hershko A., Ciechanover A., Rose I. A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – **76**. – P. 3107–3110.
3. Hershko A., Ciechanover A., Heller H. et al. // *Ibid.* – 1980. – **77**. – P. 1783–1786.
4. Haas A. L., Warms J. V. B., Hershko A., Rose I. A. // *J. Biol. Chem.* – 1982. – **257**. – P. 2543–2548.
5. Hershko A., Ganoth D., Pehrson J. et al. // *Ibid.* – 1991. – **266**. – P. 16376–16379.
6. Chau V., Tobias J. W., Bachmair A. et al. // *Science.* – 1989. – **243**. – P. 1576–1583.
7. Ciechanover A. // *EMBO J.* – 1998. – **17**. – P. 7151–7160.
8. Ciechanover A., Schwartz A. L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – **95**. – P. 2727–2730.
9. Voges D., Zwickl P., Baumeister W. // *Annu. Rev. Biochem.* – 1999. – **68**. – P. 1015–1068.
10. Абрамова Е. Б., Шарова Н. П., Карпов В. Л. // *Мол. биол.* – 2002. – **36**, № 5. – С. 761–776.
11. Konstantinova I. M., Tsimokha A. S., Mittenberg A. G. // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* – 2008. – **267**. – P. 59–124.
12. Сорокин А. В., Ким Е. Р., Овчинников Л. П. // *Усп. биол. хим.* – 2009. – **49**. – С. 3–76.
13. Цимоха А. С. // *Цитология.* – 2010. – **52**, № 4. – С. 277–300.
14. DeMartino G. N., Slaughter C. A. // *J. Biol. Chem.* – 1999. – **274**. – P. 22123–22126.
15. Varshavsky A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – **93**. – P. 12142–12149.
16. Старкова Н. Н., Королева Е. П., Ротанова Т. В. // *Биоорг. хим.* – 2000. – **26**. – С. 83–96.
17. Rock K. L., Gramm C., Rothstein L. et al. // *Cell.* – 1994. – **78**, N 5. – P. 761–771.
18. Hochstrasser M. // *Annu. Rev. Genet.* – 1996. – **30**. – P. 405–439.
19. Hershko A., Heller H., Elias S., Ciechanover A. // *J. Biol. Chem.* – 1983. – **258**. – P. 8206–8214.
20. Finley D., Cyau V. // *Annu. Rev. Cell Biol.* – 1991. – **7**. – P. 25–69.
21. Schwartz A. L., Ciechanover F. // *Annu. Rev. Med.* – 1999. – **50**. – P. 57–74.
22. Pickart C. M., Eddins M. J. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – **1695**. – P. 55–72.
23. Nagy V., Dikic I. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – **391**, N 2–3. – P. 163–169.

24. Johnson E. S., Ma P. C., Ota I. M., Varshavsky A. A. // *Ibid.* – 1995. – **270**. – P. 17442–17456.
25. Koegl M., Hoppe T., Schlenker S. et al. // *Cell.* – 1999. – **96**. – P. 635–644.
26. Game J. C., Chernikova S. B. // *DNA Repair (Amst).* – 2009. – **8**, N 4. – P. 470–482.
27. Topper L. M., Bastians H., Ruderman J. V., Gorbsky G. J. // *J. Cell Biol.* – 2001. – **154**, N 4. – P. 707–717.
28. Huibregtse J. M., Scheffner M., Beaudenon S., Howley P. M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – **92**. – P. 2563–2567.
29. Feldman R. M. R., Correll C. C., Kaplan K. B., Deshaies R. J. // *Cell.* – 1997. – **91**. – P. 221–230.
30. Skowyra D., Craig K. L., Tyers M. et al. // *Ibid.* – P. 209–219.
31. Hershko A., Ciechanover A. // *Annu. Rev. Biochem.* – 1998. – **67**. – P. 425–479.
32. Pickart C. M. // *Cell.* – 2004. – **161**. – P. 181–190.
33. Handley-Gearhart P. M., Stephen A. G., Trausch-Azar J. S. et al. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, N 52. – P. 33171–33178.
34. Burger A. M., Seth A. K. // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – **40**, N 15. – P. 2217–2229.
35. Weissman A. M. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – **2**, N 3. – P. 169–178.
36. Ardley H. C., Robinson P. A. // *Essays Biochem.* – 2005. – **41**. – P. 15–30.
37. Joazeiro C. A. P., Wa M. // *Cell.* – 2000. – **102**. – P. 549–552.
38. Deshaies R. J., Joazeiro C. A. P. // *Annu. Rev. Biochem.* – 2009. – **78**. – P. 399–434.
39. Hatakeyama S., Nakayama K. I. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – **302**, N 4. – P. 635–645.
40. Pickart C. M. // *Annu. Rev. Biochem.* – 2001. – **70**. – P. 503–533.
41. You J., Pickart C. M. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – **276**. – P. 19871–19878.
42. Jackson P. K., Eldridge A. G., Freed E. et al. // *Trends Cell Biol.* – 2000. – **10**. – P. 429–439.
43. Coscoy L., Ganem D. // *Ibid.* – 2003. – **13**, N 1. – P. 7–12.
44. Chung C. H., Baek S. H. // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 1999. – **266**, N 3. – P. 633–640.
45. Wilkinson K. D. // *Seminars Cell Devel. Biol.* – 2000. – **11**, N 3. – P. 141–148.
46. Amerik A. Y., Hochstrasser M. // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* – 2004. – **1695**, N 1–3. – P. 189–207.
47. Reyes-Turcu F. E., Ventii K. H., Wilkinson K. D. // *Annu. Rev. Biochem.* – 2009. – **78**. – P. 363–397.
48. Kimura Y., Tanaka K. J. // *J. Biochem.* – 2010. – **147**, N 6. – P. 793–798.
49. Ctzary W. // *Trends Cell Biol.* – 2001. – **11**, N 10. – P. 397–399.
50. Hershko A., Ciechanover A., Varshavsky A. // *Nat. Med.* – 2000. – **6**, N 10. – P. 1073–1081.
51. Ikeda F., Dikic I. // *EMBO reports.* – 2008. – **9**, N 6. – P. 536–542.
52. Chen Z. J., Sun L. J. // *Mol. Cell.* – 2009. – **33**. – P. 275–286.
53. Jadhay T., Wooten M. W. // *J. Proteomics Bioinform.* – 2009. – **2**, N 7. – P. 316–333.
54. Subhankar P. // *BioEssays.* – 2008. – **30**, N 11–12. – P. 1172–1184.
55. Ciechanover A. // *Medicina (B Aires).* – 2010. – **70**, N 2. – P. 105–119.
56. Yang Y., Kitagaki J., Wang H. et al. // *Cancer Sci.* – 2009. – **100**, N 1. – P. 24–28.
57. Ciechanover A., Brundin P. // *Neuron.* – 2003. – **40**. – P. 427–446.
58. Lang-Rolling I., Rideout H., Stefanis L. // *Histol. Histopathol.* – 2003. – **18**, N 2. – P. 509–517.
59. Tai H. C., Shuman E. M. // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – **9**, N 11. – P. 826–838.
60. Lehman N. L. // *Acta Neuropathol.* – 2009. – **118**, N 3. – P. 329–347.
61. Schapira A. H., Agid Y., Barone P. et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2009. – **16**, N 10. – P. 1090–1099.
62. Ullrich C., Mlekusch R., Kuschnig A. et al. // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2010. – **7**, N 6. – P. 549–555.
63. Rogers N., Pame S., Bedford L., Layfield R. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2010. – **36**, N 2. – P. 113–124.
64. Galimberti D., Scarpini E. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2010. – **3**, N 2. – P. 129–143.
65. Di Fiore P. P., Polo S., Hofmann K. // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2003. – **4**. – P. 491–497.
66. Haglund K., Dikic I. // *EMBO J.* – 2005. – **24**, N 9. – P. 3353–3359.
67. Hicke L., Schubert H. L., Hill C. P. // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – **6**. – P. 610–621.
68. Hurley J. H., Lee S., Prag G. // *Biochem. J.* – 2006. – **399**. – P. 361–372.
69. Dikic I., Wakatsuki S., Walters K. J. // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2009. – **10**. – P. 659–671.
70. Hoeller D., Crosetto N., Blagoev B. et al. // *Nature Cell Biol.* – 2006. – **8**. – P. 163–169.
71. Thrower J. S., Hoffman L., Rechsteiner M., Pickart C. M. // *EMBO J.* – 2000. – **19**. – P. 94–102.

72. Peng J., Schwartz D., Elias J. D. et al. // Nat. Biotechnol. – 2003. – **21**, N 8. – P. 921–926.
73. Xu P., Peng J. // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – **1764**, N 12. – P. 1940–1947.
74. Pickart C. M., Fushman D. // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2004. – **8**, N 6. – P. 610–616.
75. Kirisako T., Kamei K., Murata S. et al. // EMBO J. – 2006. – **25**, N 20. – P. 4877–4887
76. Kim H. T., Kim K. P., Lledias F. et al. // J. Biol. Chem. – 2007. – **282**, N 24. – P. 17375–17386.
77. Hershko A., Heller H. // Biochem. Biophys. Res. Com. – 1985. – **128**, N 3. – P. 1079–1086.
78. Hershko A., Ganoth D., Pehrson J. et al. // J. Biol. Chem. – 1991. – **266**. – P. 16376–16379.
79. Flick K., Ouni I., Wohlschlegel J. A. et al. // Nat. Cell Biol. – 2004. – **6**. – P. 634–641.
80. Hicke L. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – **2**. – P. 195–201.
81. Sigismund S., Polo S., Di Fiore P. P. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2004. – **286**. – P. 149–185.
82. Alpi A. F., Patel K. J. // DNA Repair (Amst). – 2009. – **8**, N 4. – P. 430–435.
83. Freudenthal B. D., Gakhar L., Ramaswamy S., Washington M. T. // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2010. – **17**, N 4. – P. 479–484.
84. Selvarajah J., Moumen A. // Biochem. Soc. Trans. – 2010. – **38**. – P. 87–91.
85. Ulrich H. D., Walden H. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2010. – **11**, N 7. – P. 479–489.
86. Spence J., Sadis S., Haas A. L., Finley D. A. // Mol. Cell Biol. – 1995. – **15**. – P. 1265–1273.
87. Huang T. T., D'Andrea D. A. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2006. – **7**, N 5. – P. 323–334.
88. Hofmann R. M., Pickart C. M. // Cell. – 1999. – **96**. – P. 645–653.
89. Hoege C., Pfander B., Moldovan G. L. et al. // Nature. – 2002. – **419**. – P. 135–141.
90. Ulrich H. D., Jentsch S. // EMBO J. – 2000. – **19**. – P. 3388–3397.
91. Doil C., Mailand N., Bekker-Jensen S. et al. // Cell. – 2009. – **136**. – P. 435–446.
92. Stewart G. S., Panier S., Townsend K. et al. // Ibid. – P. 420–443.
93. Huen M. S., Grant R., Manke I. et al. // Ibid. – 2007. – **131**. – P. 901–914.
94. Mailand N., Bekker-Jensen S., Faustrup H. et al. // Ibid. – P. 887–900.
95. Panier S., Durocher D. // DNA Repair. – 2009. – **8**. – P. 436–443.
96. Hicke L. // Trends Cell Biol. – 1999. – **9**. – P. 107–112.
97. Hicke L., Dunn R. // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 2003. – **19**. – P. 141–172.
98. Geetha T., Jiang J., Wooten M. W. // Mol. Cell. – 2005. – **20**. – P. 301–312.
99. Acconcia F., Sigismund S., Polo S. // Exp. Cell Res. – 2009. – **315**, N 9. – P. 1610–1618.
100. Mukhopadhyay D., Riezman H. // Science. – 2007. – **315**. – P. 201–205.
101. Galan J. M., Haguenaer T. R. // EMBO J. – 1997. – **16**, N 19. – P. 5847–5854.
102. Spence J., Gali R. R., Dittmar G. et al. // Cell. – 2000. – **102**, N 1. – P. 67–76.
103. Ea C. K., Deng, L., Xia, Z. P. et al. // Mol. Cell. – 2006. – **22**. – P. 245–257.
104. Wu C. J., Conze D. B., Li T. et al. // Nat. Cell Biol. – 2006. – **8**. – P. 398–406.
105. Deng L., Wang C., Spencer E. et al. // Cell. – 2000. – **103**, N 2. – P. 351–361.
106. Krappmann D., Scheidereit C. // EMBO Rep. – 2005. – **6**. – P. 321–326.
107. Yang W. L., Zhang X., Lin H. K. // Oncogene. – 2010. – **29**, N 32. – P. 4493–4503.
108. Hensold J. O., Swerdlow P. S., Housman D. E. // Blood. – 1988. – **71**. – P. 1153–1156.
109. Strahl B. D., David C. // Nature. – 2000. – **403**. – P. 41–45.
110. Varshavski A. // Trends Biochem. Sci. – 1997. – **22**. – P. 383–387.
111. Hou Yu Chen, Jian-Min Sun, Yun Zhang et al. // J. Biol. Chem. – 1998. – **273**. – P. 13165–13169.
112. Xu P., Duong D., Seyfried N. et al. // Cell. – 2009. – **137**. – P. 133–145.
113. Seibenhener M. L., Babu J. R., Geetha T. et al. // Mol. Cell Biol. – 2004. – **24**. – P. 8055–8068.
114. Saeki Y., Kudo T., Sone T. et al. // EMBO J. – 2009. – **28**. – P. 359–371.
115. Komander D. // Biochem. Soc. Trans. – 2009. – **37**. – P. 937–953.
116. Baboshina O. V., Haas A. L. // – 1996. – **271**. – P. 2823–2831.
117. Jin L., Williamson A., Banerjee S. et al. // Cell. – 2008. – **133**. – P. 653–665.
118. Ye Y., Meyer H. H., Rapoport T. A. // Nature. – 2001. – **414**. – P. 652–656.
119. Jentsch S., Rumpf S. // Trends Biochem. Sci. – 2007. – **32**. – P. 6–11.
120. Ye Y. // J. Struct. Biol. – 2006. – **156**. – P. 29–40.
121. Nishikawa H., Ooka S., Sato K. et al. // J. Biol. Chem. – 2004. – **279**. – P. 3916–3924.
122. Wu-Baer F., Lagazon K., Yuan W., Baer R. // Ibid. – 2003. – **278**. – P. 34743–34746.
123. Morris J. R., Solomon E. // Hum. Mol. Genet. – 2004. – **13**. – P. 807–817.
124. Sobhian B., Shao G., Lilli D. R. et al. // Science. – 2007. – **316**. – P. 1198–1202.
125. Chastagner P., Israel A., Brou C. // EMBO Rep. – 2006. – **7**. – P. 1147–1153.

126. Baldi L., Brown K., Franzoso G., Siebenlist U. // J. Biol. Chem. – 1996. – **271**. – P. 376–379.
127. Hou D., Cenciarelli C., Jensen J. P. et al. // Ibid. – 1994. – **269**. – P. 14244–14247.
128. Treier M., Staszewski L. M., Bohmann D. // Cell. – 1994. – **78**, N 5. – P. 787–798.
129. Breitschopf K., Bengal E., Ziv T. et al. // EMBO J. – 1998. – **17**. – P. 5964–5973.
130. Aviel S., Winberg G., Massucci M., Ciechanover A. // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**. – P. 23491–23499.
131. Bloom J., Amador V., Bartolini F. et al. // Cell. – 2003. – **115**. – P. 71–82.
132. Iwai K., Tokunaga F. // EMBO Rep. – 2009. – **10**. – P. 706–713.
133. Kirisako T., Kamei K., Murata S. et al. // EMBO J. – 2006. – **25**. – P. 4877–4887.
134. Tokunaga F., Sakata S., Saeki Y. et al. // Nat. Cell Biol. – 2009. – **11**. – P. 123–132.
135. Rahighi S., Ikeda F., Kawasaki M. et al. // Cell. – 2009. – **136**. – P. 1098–1109.
136. Lo Y. C., Lin S. C., Rospigliosi C. C. et al. // Mol. Cell. – 2009. – **33**. – P. 602–615.
137. Komander D., Reyes-Turcu F., Licchesi J. D. et al. // EMBO Rep. – 2009. – **10**. – P. 466–473.
138. Al-Hakim A. K., Zagorska A., Chapman L. et al. // Biochem. J. – 2008. – **411**. – P. 249–260.
139. Kerscher O., Felberbaum R., Hochstrasser M. // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – **22**. – P. 159–180.
140. Welchman R. L., Gordon C., Mayer R. J. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – **16**. – P. 599–609.
141. Hochstrasser M. // Nature. – 2009. – **458**. – P. 422–429.
142. Grillari J., Grillari-Voglauer R., Jansen-Dürr P. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – **9**, N 12. – P. 1241–1248.
143. Geiss-Friedlander R., Melchior F. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2007. – **8**. – P. 947–956.
144. Müller S., Hoegge C., Pyrowolakis G., Jentsch S. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – **2**. – P. 202–210.
145. Wilkinson K.A., Henley J. M. // Biochem. J. – 2010. – **428**, N 2. – P. 133–145.
146. Thomson T. M., Guerra-Rebollo M. // Biochem. Soc. Trans. – 2010. – **38**. – P. 116–131.
147. Tatham M. H., Geoffroy M. C., Shen L. et al. // Nat. Cell Biol. – 2008. – **10**. – P. 538–546.

Получено 25.10.2010