

УДК 576.385

DOI:10.14427/jipai.2023.4.54

Микробные механизмы регуляции активности ядерного транскрипционного фактора NF- κ B1

Ю.В. Захарова, О.М. Соболева, Л.Ю. Отдушкина, Л.А. Леванова

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово

Microbial mechanisms of regulation of the activity of nuclear transcription factor NF- κ B1

Yu.V. Zakharova, O.M. Soboleva, L.Yu. Otdushkina, L.A. Levanova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Аннотация

Ядерный транскрипционный фактор NF- κ B1 является регулятором экспрессии генов иммунного ответа, апоптоза, воспалительных реакций и клеточной пролиферации. Микроорганизмы способны изменять активность ядерного транскрипционного фактора, что позволяет им модулировать иммунный ответ макроорганизма и/или оказывать патогенное действие на органы и ткани.

Цель исследования систематизировать данные о микробных молекулярных факторах регуляции транскрипционного ядерного фактора NF κ B-1.

В обзоре описаны микробные молекулы и механизмы их действия на ядерный транскрипционный фактор NF- κ B1. Белок A52R вируса осповакцины действует как гомолог MyD88, белок *Yersinia YopP/J* ацетилюет субъединицу IKK β , тем самым ингибирует киназу κ B (IKK) и предотвращает активацию нуклеарного фактора NF κ B. Белок EBNA1 вируса Эпштейн-Барр является «стоп-сигналом» для протеасомы, поэтому блокирование протеолиза нарушает презентацию антигенов вируса на MHC I и в целом иммунный ответ. Белок OspG микроорганизмов рода *Shigella* предотвращает убиквитинирование, а также ингибирует деградацию фосфорилированного IKK β , что нарушает активацию NF κ B-1. Энтеропатогенная *Escherichia coli* (EPEC) продуцирует три эффектора для ингибирования функции NF κ B. Два из этих эффекторов, NleB и NleE, блокируют сигналы на уровне TGF-бета-активируемой киназы 1 или IKK β киназы, третий белок NleH связывается с кофактором RPS3 (рибосомального протеина S3) фактора NF κ B и подавляет транскрипцию множества генов.

Вывод. Белковые и небелковые вещества микроорганизмов, компоненты клеточных структур бактерий являются молекулами, оказывающими разнонаправленное действие на активность протеасом, регулирующих воспалительные и иммунные реакции в макроорганизме.

Ключевые слова

NF- κ B1, бактерии, вирусы, лактоцистин, бутират, липополисахарид.

Summary

Nuclear transcription factor NF- κ B1 is a regulator of the expression of immune response genes, apoptosis, inflammatory reactions and cell proliferation. Microorganisms are able to change the activity of the nuclear transcription factor, which allows them to modulate the immune response of the macroorganism and/or have a pathogenic effect on organs and tissues.

The aim of the study is to systematize data on microbial molecular factors regulating the transcription nuclear factor NF κ B-1.

The review describes microbial molecules, the mechanisms of their action on the nuclear transcription factor NF- κ B1. The A52R protein of the smallpox vaccine virus acts as a homologue of MyD88, the *Yersinia YopP/J* protein acetylates the IKK β subunit, thereby inhibiting κ B kinase (IKK) and preventing the activation of the nuclear factor NF κ B. The EBNA1 protein of the *Epstein-Barr* virus is a "stop signal" for the proteasome, so blocking proteolysis disrupts the presentation of virus antigens on MHC I and the overall immune response. The OspG protein of microorganisms of the genus *Shigella* prevents ubiquitination, and also inhibits the degradation of phosphorylated IKK β , which disrupts the activation of NF κ B-1. Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) produces three effectors to inhibit the function of NF κ B. Two of these effectors, NleB and NleE block signaling at the level of TGF-beta-activated kinase 1 or IKK β kinase, the third NleH protein binds to the RPS3 (ribosomal protein S3) cofactor of the NF κ B factor and suppresses the transcription of many genes.

The components of bacterial cells – lipopolysaccharides of the cell walls of gram-negative bacteria, representatives of the *Enterobacteriaceae* family, participate in modulating the activity of the transcription factor. This polymer affects the presentation genes of MHC class I and II antigens, the death receptor, IL-6 signaling, IFN- γ signaling and the P38 signaling pathway.

Conclusion. Protein and non-protein substances of microorganisms, components of bacterial cell structures are molecules that have a multidirectional effect on the activity of proteasomes that regulate inflammatory and immune responses in the macroorganism.

Keywords

NF- κ B1, bacteria, viruses, lactocystin, butyrate, lipopolysaccharide.

Введение

Фактор транскрипции NFκB является ключевым компонентом в иммунной и воспалительной передаче сигналов, поскольку его активация вызывает экспрессию антимикробных молекул, хемокинов, цитокинов и антиапоптотических факторов. Важность NFκB в передаче сигналов при иммунных и воспалительных реакциях заключается в том, что нарушение его регуляции связано со многими заболеваниями, включая рак, артрит, заболевания кишечника, нейродегенеративные заболевания, атеросклероз [1-4]. Учитывая совместную эволюцию микроорганизмов с млекопитающими, многие патогенные микроорганизмы и представители нормобиоты ингибируют передачу сигналов NFκB для устранения развития реакций иммунитета с последующей колонизацией биотопов макроорганизма. Подробно изучены механизмы ингибирования транскрипционной активности нуклеарного фактора NFκB эукариот патогенными вирусами и бактериями, что связано с необходимостью уточнения патогенеза актуальных инфекционных заболеваний и с разработкой таргетной терапии [5,6]. Без внимания не остаются и бактерии кишечного микробиома, роль которых в регуляции иммунных и воспалительных реакций неоспорима [7-8].

Цель исследования – систематизировать данные о микробных молекулярных факторах регуляции транскрипционного ядерного фактора NF-κB1.

Современные представления о структуре, функциях и механизмах активации транскрипционного ядерного фактора NFκB

Транскрипционный фактор NFκB – это плеiotропный фактор, т.е. целое семейство белков из многочисленных транскрипционных факторов. Они способны связываться со специфическим участком ДНК и контролировать экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза, воспалительных реакций и клеточной пролиферации. Это семейство включает 5 белков NF-κB1 (или p50), NF-κB2 (или p52), RelA (или p65), RelB и c-Rel, имеющих домен Rel, обеспечивающий связывание фактора с ДНК и с цитозольным ингибитором [3,9]. Ингибиторным белком является IκB, поэтому нуклеарный фактор NFκB находится в неактивном состоянии в цитоплазме клетки. Устранение ингибирующего влияния IκB на NFκB происходит за счёт активации специфических киназ под влиянием цитокинов (IL-1, TNF-α), активных форм кислорода, некоторых металлов, а также за счёт убиквитин-протеасомного протеолиза [10]. IκB киназы отщепляют белок IκB, и

транскрипционный фактор NFκB перемещается в ядро, где связывается с промоторами генов, кодирующих цитокины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактора некроза опухоли – TNF-α, GM-CSF), хемокины (IL-8, MIP1), белки острой фазы, молекулы адгезии, факторы клеточной пролиферации и апоптоза [3,6,11]. В целом ядерный транскрипционный фактор регулирует до 300 генов [10-11].

Роль белковых микробных факторов в регуляции активности транскрипционного фактора NF-κB

Классический механизм прекращения транскрипционной активности NFκB включает NFκB-зависимую трансактивацию IκB по механизму обратной связи, которая перемещает фактор транскрипции обратно в цитоплазму [6,10]. Однако описаны дополнительные регуляторные механизмы, включая протеасомно-зависимую деградацию или процессинг p65 каспазой и сериновыми протеазами с образованием форм ингибирующими функциями [11-12].

Бактерии и вирусы выделяют эффекторные молекулы, которые нацелены на большинство белков, играющих роль в передаче сигналов, свидетельствующих о присутствии чужеродных антигенов [13-15]. Чаще всего в качестве эффекторных молекул выступают белки микроорганизмов, реже – небелковые молекулы. Например, белок A52R вируса осповакцины ингибируют на различных уровнях передачу сигналов NFκB, так как действует как гомолог MyD88, белок *Yersinia YopP/J* ацетирует субъединицу IKKβ, тем самым ингибируя киназу κB (IKK), и предотвращает активацию нуклеарного фактора NFκB [13-14]. Вирус Эпштейн-Барр обладает белком EBNA1, состоящим из 60-300 аминокислотных остатков, богатых аланином и глицином (glucine-alanine repeat – GAR). Этот белок является «стоп-сигналом» для протеасомы, поэтому блокирование протеолиза нарушает презентацию антигенов вируса на MHC I класса, а значит, блокируется иммунный ответ, что позволяет вирусу персистировать в организме человека [16-17].

Белок OspG микроорганизмов рода *Shigella* предотвращает убиквитинирование, воздействуя на фермент, конъюгированный с убиквитином E2 [18]. Последние данные свидетельствуют также о способности OspG шигелл предотвращать активацию NF-κB за счёт ингибирования деградации фосфорилированного IKKβ [18]. Энтеропатогенная *Escherichia coli* (EPEC) продуцирует три эффектора для ингибирования функции NFκB. Два из этих эффекторов, NleB и NleE, блокируют

сигналинг на уровне TGF-бета-активируемой киназы 1 или IKK β киназы [19-20], третий белок NleH связывается с кофактором RPS3 (рибосомального протеина S3) фактора NF κ B и подавляет транскрипцию подмножества генов. Существует ещё протеасомно-независимый механизм ингибирования нуклеарного фактора, что связано с наличием у энтеропатогенной кишечной палочки гена *nle*, продукт которого (NleC) взаимодействует с белками p65, p50 и I κ B α . NleC представляет собой металлопротеиназу, которая приводит к резкому снижению в клетке уровней p65, p50 и I κ B α [19]. Они составляют наиболее распространённую форму димерного фактора транскрипции в классическом сигнальном пути NF- κ B. Исследования свидетельствуют, что ген *nle* доставляется плазмидой NleC в клетки-хозяева, и роль его продукта в патогенезе эшерихиозов ещё неясна. Однако, если учесть возможность межштаммовой передачи подвижных генетических элементов среди бактерий рода *Escherichia*, то, возможно, это один из механизмов колонизации кишечного биотопа типичной кишечной палочкой, которая остаётся «незамеченной» иммунной системой. Непосредственно на процессинг субъединиц NF- κ B фактора, в частности на p65, действуют также эффекторные молекулы хламидий, что приводит к длительной персистенции бактерий в организме человека [21].

Однако микробы способны не только ингибировать активность NF- κ B фактора, что является стратегией ускользания их от действия иммунной системы, но патогенез некоторых заболеваний микробной этиологии реализуется через ядерный фактор. Так смертельный токсин *Bacillus anthracis* (LT) активирует NOD-подобные рецепторы Nalp1b и каспазу-1 макрофагов и вызывает многие симптомы сибирской язвы у мышей. Muehlbauer et al. показали, что LT-опосредованная активация каспазы-1 и последующая гибель макрофагов контролируются активностью протеасом. Таким образом, ингибирование протеасом является наиболее эффективным методом предотвращения опосредованного LT/каспазой-1 уничтожения макрофагов и воспаления при сибирской язве [22].

Небелковые микробные факторы регуляции NF- κ B

Наиболее известным небелковым фактором, ингибирующим протеазную активность протеасом, является лактацистин – продукт метаболизма микроорганизмов рода *Streptomyces*. В современных исследованиях он широко исполь-

зуется как «инструмент» при изучении функций протеасомы и является единственным известным соединением, которое селективно угнетает активность протеасомы без ингибирования других протеаз [23]. Лактацистин регулирует протеасомный протеолиз, принимая участие в процессах клеточной дифференцировки, апоптозе, в деградации белков в эндоплазматическом ретикулуме [23-24].

Однако в регуляции активности протеасомы играет важную роль не только лактоцистин, но и его метаболит – класто-лакtaцистин b-лактон. Первоначально предполагалось, что ацилирование мишени лактацистином может происходить через образование класто-лакtaцистина b-лактона в качестве активного промежуточного продукта, возникающего в результате циклизации лактацистина с сопутствующей потерей группы N-ацетилцистеина [25]. Позже установлено, что b-лактон может образовываться спонтанно из лактацистина путём внутримолекулярной нуклеофильной атаки гидроксильной группы С-6 на карбонильный углерод С4. Также b-лактон может подвергаться самопроизвольному гидролизу с открытием кольца и образованием неактивного промежуточного метаболита – класто-лакtaцистиновой дигидроксикислоты [24].

Лактацистин и класто-лакtaцистин b-лактон ковалентно модифицируют две β -субъединицы протеасомы. Лактацистин ацилирует аминокислотный остаток треонина на протеасомной субъединице X, а также внутренний остаток на этом белке и ингибирует множественную протеасомную пептидазную активность. Это связано с инактивацией химотрипсиноподобной, трипсиноподобной и каспазоподобной пептидазной активностей, причём первые две инактивируются необратимо [24,26]. Аминотерминальный треониновый остаток β -субъединицы млекопитающего может функционировать как катализатор в атаке на амидный карбонильный углерод субстрата как у архей, так и у дрожжей. При этом класто-лакtaцистин β -лактон ингибирует каждую из этих пептидазных активностей протеасом в 15-20 раз быстрее, чем это делает лактацистин. Кроме ингибирования активности протеасомы 20S, лактацистин и класто-лакtaцистин b-лактон также ингибируют лизис пептидов 26S-протеасомы и убиквитин-зависимую, опосредованную протеасомой, деградацию короткоживущих и долгоживущих белков в клетке [26]. Ингибирование протеасомы может по-разному отражаться на клетках. Например, лактацистин предотвращает апоптоз в непролиферирующих тимоцитах, но индуцирует апоптоз в клетках монобластов чело-

века. Ингибирование протеасомы также приводит к апоптозу в пролиферирующих клетках фибробластов крыс, хотя такого эффекта в отношении покоящихся фибробластов не зарегистрировано. Таким образом, ингибирование протеасомы может привести к выживанию или гибели клеток, в зависимости от состояния пролиферации клеток, что позволяет использовать лактацистин как средство для молекулярной терапии различных видов рака. Лактацистин способен блокировать основной комплекс гистосовместимости I класса, участвующий в презентации антигена, что используется внутриклеточными паразитами как стратегия уклонения от иммунного ответа [23].

Лактацистин стрептококков рассматривается как перспективное противовирусное средство. Многие вирусы используют убиквитин-протеасомную систему эукариот на разных стадиях своего жизненного цикла – для депротенинизации, репликации вирусных нуклеиновых кислот, выхода из клетки-хозяина [27-28]. На примере утинового вируса Тембусу (DMUV) на моделях клеточных культур ВНК-21 было показано, что при обработке заражённых вирусом клеток лактоцистином происходит нарушение транскрипции РНК вируса и экспрессии вирусных белков [29]. Это открывает перспективы использования небелковых бактериальных ингибиторов протеасом для лечения коронавирусных инфекций, гриппа, ВИЧ-инфекции, т.е. тех вирусных инфекций, где в основе репродукции вирусов лежат механизмы взаимодействия вирусов с убиквитин-протеасомной системой [30].

Ещё одним метаболитом, влияющим на экспрессию генов эукариот, являются короткоцепочечные кислоты, в частности бутират и пропионат. Бутират – продукт метаболизма пищевых волокон анаэробной микробиоты *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Butyrivibrio*, *Megasphaera*, *Fusobacterim*, а представители рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, потенцируют их бутирапродуцирующую активность [31]. Биологические эффекты бутирата заключаются в его способности индуцировать апоптоз раковых клеток, подавлять воспалительные реакции в кишечнике, что лежит в основе использования неперевариваемых пищевых волокон в качестве продуктов функционального питания для профилактики новообразований в кишечнике [32].

Бутират способен модулировать активность транскрипционного фактора NFκB в раковых клетках толстой кишки и макрофагах [33]. У млекопитающих ядро 20 S протеасомы имеет четыре сложенных кольца. Два внутренних кольца состоят из семи α субъединиц, а внешние кольца состоят из семи β

субъединиц. Кроме того, существуют гены, кодирующие три второстепенные β субъединицы, две из которых являются интерферон-индуцибельными. Бутират может подавлять активность протеасом, снижая экспрессию одной или нескольких из этих 17 основных субъединиц [34]. Это обусловлено его способностью ингибировать диацетилазы: диацетилирование гистонов может оказывать многогранное влияние на экспрессию клеточных генов. Однако также возможна посттранскрипционная модуляция активности протеасом. Пропионат – более слабый ингибитор диацетилаз, поэтому менее эффективен, чем бутират, в изменении активности транскрипционного фактора NF-κB [28,35]. Так как протеасомы участвуют в процессинге антигена, подавление их активности бутиратом влияет на антигенпрезентирующую функцию эпителиальных клеток толстой кишки [31].

Выраженный противовоспалительный эффект проявляют бифидобактерии, продуцируя молочную (2-гидроксипропановую) и уксусную (этановую) кислоты, которые обладают прямым антицитокиновым действием. По данным Бухарина О.В. и соавт. в опытах *in vitro* показано, что антицитокиновая активность экзометаболитов в отношении ФНО-α среди бифидобиоты кишечника достигает 82%, в отношении ИЛ-6 – 90% и только 48% культур способны снижать уровень ИЛ-8 [36]. Однако представители нормобиоты кишечника человека влияют также на уровень противовоспалительных цитокинов, поддерживая в целом баланс про- и противовоспалительных регуляторных молекул в кишечнике человека. Под влиянием экзометаболитов бифидобактерий снижается уровень таких противовоспалительных медиаторов как ИЛ-10, ИЛ-4 [37-38]. В то же время работы Y. Tomosada демонстрируют, что иммунорегуляторный эффект бифидобактерий может реализоваться и через нуклеарный фактор NF-κB [19]. Так, *B. longum* и *B. breve* взаимодействуют с TLR-2 рецепторами и активируют экспрессию фермента A 20, уменьшающего активацию митогенактивированной протеинкиназы и ядерного фактора и соответственно синтез провоспалительных цитокинов [39].

Не только метаболиты микробиоты способны модулировать активность транскрипционного фактора, но в этом процессе участвуют и компоненты бактериальных клеток. Липополисахариды (ЛПС) клеточных стенок грамотрицательных бактерий, в большинстве случаев представителей семейства *Enterobacteriaceae*, являются активаторами 14 ключевых сигнальных путей, индуцируемых в макрофагах. Данный полимер влияет на гены

презентации антигена (ГКГС I и II классов), фактора NF-κB, рецептор смерти, ИЛ-6 сигнализации, ИФН-γ сигнализации и Р38 сигнальный путь [3,40].

Воздействие на нуклеарный фактор NFκB макрофагов происходит через TLR4-рецепторы, что приводит к продукции множества про- и противовоспалительных медиаторов либо через MyD88-независимый (TRIF/TRAM), либо через MyD88-зависимый путь. ЛПС регулирует экспрессию 120 генов, в том числе ключевых провоспалительных генов, например, IL-1β, IL-1α, IL-6, TNF-α, IL-12, iNOS, VCAM1, ICAM1, простагландин-эндопероксидазы 2, эндотелина 1, STAT5A, компонента комплемента 3, MAIL, TRAF1, циклина D2, IL-23α, MAFF, CXCL9, адреномедуллина, аденозин-рецепторов A2a и BCL3. При этом 102 ЛПС-индуцированных гена ингибируются на 80% лактацином, что свидетельствует о вовлечении в этот процесс протеасомы [24]. Экспрессия гена TNF-α ингибируется только на 24%, поэтому TNF-α – это цитокин, индукция которого отличается от путей активации провоспалительных генов, продуктами которых являются IL-1 β, IL-6 и IL-12, и зависит от иного протеазного сайта(ов) протеасомы. В опытах *in vitro* показано, что в основе механизма ЛПС-активации выработки цитокинов лежит воздействие на химотрипсиноподобную активность субъединиц протеазы XYZ/LMP как в мышечных, так и в макрофагальных клетках кролика [41-43].

Литература

1. Бабкина И.И., Сергеева С.П., Горбачева Л.Р. Роль транскрипционного фактора NFκB в нейровоспалении. *Нейрохимия*. 2021; 2(38): 111-126. DOI:10.31857/S1027813321020047
2. Belghasem M., Roth D., Richards S. et al. Metabolites in a mouse cancer model enhance venous thrombogenicity through the aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis. *Blood*. 2019; 134(26): 2399-413. DOI:10.1182/blood.2019001675
3. Qureshi N., Morrison D.C., Reis J. Proteasome protease mediated regulation of cytokine induction and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1823: 2087-2093. DOI:10.1016/j.bbamcr.2012.06.016
4. Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А. и др. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора NFκB1 в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022; 2(7): 112-124. DOI:10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124
5. Екимова И.В., Пази М.Б., Белан Д.В. Влияние фармакологического ингибирования экспрессии шаперона Hsp70 на протективные эффекты глюкозо-регулируемого белка 78 кДа в модели болезни Паркинсона. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2019; 5(55): 367-370. DOI:10.1134/S0044452919050061
6. Mofers A., Selvaraju K., Gubat J. et al. Identification of proteasome inhibitors using analysis of gene expression profiles. *European Journal of Pharmacology*. 2020; 889: 173709-12. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173709
7. Merchak A., Gaultier A. Microbial metabolites and immune regulation: New targets for major depressive disorder. *Brain*,

Заключение

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что секретируемые бактериями белковые и небелковые вещества и компоненты их клеточных структур являются таргетными молекулами, оказывающими разнонаправленное действие на активность протеасом, поэтому являются ключевыми регуляторами воспалительных и иммунных реакций в макроорганизме. Эти эффекты включают в себя модуляцию уровней экспрессии генов, генерацию специфических факторов транскрипции, изменение скорости деградации белков, участвующих в нескольких сигнальных путях, изменение уровней секретируемых цитокинов и гибель/рост клеток. Учитывая сложность и многокомпонентность микробиома человека, разную функциональную активность микробиоты, становится очевидным индивидуальные особенности протекания иммунных, воспалительных реакций и риски развития различных заболеваний, ассоциированных с этими механизмами, например, рака толстой кишки, атеросклероза, аутоиммунных заболеваний. Терапевтический таргетинг клеточных протеасом микробными или синтезированными ингибиторами в сочетании со стандартной антимикробной терапией может внести значимый вклад в профилактику/лечение хронических воспалительных заболеваний.

- Behavior and Immunity – Health. 2020; 9: 100169-100179. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100169
8. Wilmes P, Martin-Gallausiaux C., Ostaszewski M., et al. The gut microbiome molecular complex in human health and disease. *Cell Host & Microbe*. 2022;30:1201-1206. DOI:10.1016/j.chom.2022.08.016
9. Кудряева А.А., Белогуров А.А. Протеасома: наномашинерия созидательного разрушения. *Успехи биологической химии*. 2019; 59: 323-392.
10. Pla-Prats C., Thomä N.H. Quality control of protein complex assembly by the ubiquitin-proteasome system. *Trends in Cell Biology*, 2022; 32(8): 696-706. DOI:10.1016/j.tcb.2022.02.005
11. Wal L., Bezstarosti K., Demmers J.A.A. A ubiquitinome analysis to study the functional roles of the proteasome associated deubiquitinating enzymes USP14 and UCH37. *Journal of Proteomics*, 2022; 262: 104592. DOI:10.1016/j.jprot.2022.104592
12. Du Y., Yang Y., Zhang W. et al. Human β-defensin-3 and nuclear factor-κB synergistically regulate the cell proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma. *Translational Oncology*, 2023; 27: 101582. DOI:10.1016/j.tranon.2022.101582
13. Forget G., Gregory D.J., Olivier M. Proteasome-mediated degradation of STAT1α following infection of macrophages with *Leishmania donovani*. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, vol. 280, no. 34, pp. 30542-30549. DOI:10.1074/jbc.M414126200
14. Gur E., Korman M., Hecht N. et al. How to control an intracellular proteolytic system: coordinated regulatory switches in the mycobacterial pup-proteasome system. *BBA – Molecular Cell Research*, 2017; 1864: 2253-2260. DOI: 0.1016/j.bbamcr.2017.08.012

15. Liu X, Mao Y., Kang Ya. et al. MicroRNA-127 promotes anti-microbial host defense through restricting A20-mediated de-ubiquitination of STAT3. *I Science*, 2020; 23: 10076-10099. DOI:10.1016/j.isci.2019.100763
16. Chatterjee K., Das P., Chattopadhyay N.R. et al. The interplay between Epstein-Bar virus (EBV) with the p53 and its homologs during EBV associated malignancies. *Heliyon*, 2019; 5: e02624.
17. Lu J., Murakami M., Verma S.C. et al. Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 (EBNA1) confers resistance to apoptosis in EBV-positive B-lymphoma cells through up-regulation of surviving. *Virology*, 2011; 410: 64-75. DOI:10.1016/j.virol.2010.10.029
18. Nasser A., Mosadegh M., Azimi T. et al. Molecular mechanisms of *Shigella* effector proteins: a common pathogen among diarrheic pediatric population. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 2022; 9(12): 1-21. DOI:10.1186/s40348-022-00145-z
19. Muhlen S., Ruchaud-Sparagano M.-H., Kenny B. Proteasome-independent degradation of canonical NFκB complex components by the NleC protein of pathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 2011; 286(7): 5100-5107. DOI:10.1074/jbc.M110.172254
20. Zhang Y., Mühlen S., Oates C.V. et al. Identification of a distinct substrate-binding domain in the bacterial cysteine methyltransferase effectors NleE and OspZ. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016; 291(38): 20149-20162. DOI:10.1074/jbc.M116.734079
21. Kawana K., Quayle A.J., Ficarra M. et al. CD1d degradation in *Chlamydia trachomatis*-infected epithelial cells is the result of both cellular and chlamydial proteasoma. *Journal of Biological Chemistry*, 2007; 282(10): 7368-7375. DOI:10.1074/jbc.M610754200
22. Muehlbauer S.M., Lima Jr. H., Goldman D.L. et al. Proteasome inhibitors prevent caspase-1-mediated disease in rodents challenged with anthrax lethal toxin. *The American Journal of Pathology*, 2010; 177(2): 735-743. DOI:10.2353/ajpath.2010.090828
23. Shirley R.B., Kaddour-Djebbar I., Patel D.M. et al. Combination of proteasomal inhibitors lactacystin and MG132 induced synergistic apoptosis in prostate cancer cells. *Neoplasia*, 2005; 7(12): 1104-1111. DOI:10.1593/neo.05520
24. Xing L-F, Wang D.-T., Yang Yu. et al. Effect of HDAC-6 on PD cell induced by lactacystin. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2015, vol. 8, no. 10, pp. 855-859. DOI:10.1016/j.apjtm.2015.09.013
25. Craiu A., Gaczynska M., Akopian T. et al. Lactacystin and clasto-lactacystin b-lactone modify multiple proteasome b-subunits and inhibit intracellular protein degradation and major histocompatibility complex class I antigen presentation. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, vol. 272, no. 20, pp. 13437-13445. DOI:10.1074/jbc.272.20.13437
26. Usami H., Kusano Y., Kumagai T. et al. Selective Induction of the tumor marker glutathione S-transferase P1 by proteasome inhibitors. *Journal Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no. 26, pp. 25267-25276. DOI:10.1074/jbc.M501014200
27. Raaben M., Posthuma C.C., Monique H. et al. The Ubiquitin-proteasome system plays an important role during various stages of the Coronavirus infection cycle. *Journal of virology*, 2010, vol. 84, no 15, pp. 7869-7879. DOI:10.1128/JVI.00485-10
28. Rudnicka A., Yamauchi Y. Ubiquitin in Influenza virus entry and innate immunity. *Viruses*, 2016, vol. 8, pp. 293-15. DOI:10.3390/v8100293
29. Han K, Zhao D., Liu Yu. et al. The ubiquitin-proteasome system is necessary for the replication of duck Tembusu virus. *Microbial Pathogenesis*. 2019; vol. 132: 362-368. DOI:10.1016/j.micpath.2019.04.044
30. Abdelghani Z., Hourani N., Zaidan Z. et al. Therapeutic applications and biological activities of bacterial bioactive extracts. *Archives of Microbiology*. 2021; vol. 203: 4755-4776.
31. Yin L., Laevsky G., Giardina Ch. Butyrate suppression of colonocyte NFκB activation and cellular proteasome activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; vol. 276, no. 47: 44641-44646. DOI:10.1074/jbc.M105170200
32. Chen W., Zhang Sh., Wu J. et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; vol. 507: 236-241. DOI:10.1016/j.cca.2020.04.037
33. Chenga X., Zhenga J., Linb A, et al. A review: Roles of carbohydrates in human diseases through regulation of imbalanced intestinal microbiota. *Journal of Functional Foods*. 2020; vol. 2020: 74104197. DOI:10.1016/j.jff.2020.104197
34. Rahimova N., Babazada H., Higuchia Y., et al. Development of mKO2 fusion proteins for real-time imaging and mechanistic investigation of the degradation kinetics of human IκBα in living cells. *BBA-Molecular Cell Research*. 2019; vol. 1866: 190-198. DOI:10.1016/j.bbamcr.2018.10.018
35. Takahashia D., Hoshinaa N., Kabumotoa Y., et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine*. 2020; vol. 58: 102913. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102913
36. Бухарин О.В., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. и др. Иммунорегуляторный профиль микросимбиотиков кишечного биоценоза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 4: 42-51.
37. Бондаренко Т.А., Иванова Е.В., Бекпергенова А.В. и др. Связь цитокинов и численности микросимбиотиков при микробиологических нарушениях кишечника человека. *Российский иммунологический журнал*. 2022; 2 (25): 125-130. DOI:10.46235/1028-7221-1112-RBC
38. Ma P.-J., Wang M.-M., Wang Y. Gut microbiota: A new insight into lung diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2022, vol. 155, pp. 113810. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113810
39. Tomosada Y., Villena J. Murata K., Chiba E., et al. Immunoregulatory effect of bifidobacterial strains in porcine intestinal epithelial cell through modulation of ubiquitin-editing enzyme A20 expression. *PloS One*. 2013; vol. 8, no. 3: 1124-1131. DOI:10.1371/journal.pone.0059259
40. Guo Ch.-J., Chang F.-Yu., Wyche Th. P, et al. Discovery of reactive microbiota-derived metabolites that inhibit host proteases. *Cell*. 2017; vol. 168: 517-526. DOI:10.1016/j.cell.2016.12.021
41. Федотов И.В., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В. и др. LPS-опосредованное воспаление при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Патогенез*. 2018; 3 (16): 14-22. DOI:10.25557/2310-0435.2018.03.14-22
42. Кабанов Д.С., Радзюкевич Я.В., Грачев С.В. и др. Влияние структуры липида А липополисахаридов на их взаимодействие с ЛПС-связывающим белком сыворотки крови и активацию лейкоцитов. *Биологические мембраны*. 2018; 5 (35): 341-350. DOI:10.1134/S0233475518040084
43. Benedetti F, Curreli S., Krishnan S., et al. Anti-inflammatory effects of H₂S during acute bacterial infection: a review. *Journal of Translational Medicine*. 2017; vol. 15: 100. DOI:10.1186/s12967-017-1206-8

Сведения об авторах

Захарова Юлия Викторовна – д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. E-mail: yvz@bk.ru.

Соболева Ольга Михайловна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: meer@yandex.ru.

Отдушкина Лариса Юрьевна – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: lara276@mail.ru.

Леванова Людмила Александровна – д.м.н., заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: miss-levanova@mail.ru.

Поступила 12.05.2023.