

## Молекулярные механизмы регуляторного влияния белка теплового шока 27 кДа на апоптоз опухолевых клеток\*

Кайгородова Е.В.

### Molecular mechanisms of regulatory action of heat shock protein 27 kDa in the apoptosis of tumor cells

Kaigorodova Ye.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кайгородова Е.В.

Проведена оценка особенности экспрессии мРНК и уровня фосфорилированных и нефосфорилированных форм Heat shock protein 27 (Hsp27) в опухолевых клетках линии Jurkat и ТНР-1, а также в мононуклеарных лейкоцитах, полученных у здоровых доноров. В опухолевых клетках Jurkat и ТНР-1 Hsp27 играет роль ингибитора апоптоза, влияя на соотношение антиапоптотических (Bcl-2) и проапоптотических (Bax и Bad) белков.

**Ключевые слова:** апоптоз, белок теплового шока 27, белки Bcl-2, мононуклеарные лейкоциты, опухолевые клетки Jurkat и ТНР-1.

Score mRNA expression and the level of Hsp27 (Heat shock protein 27) and phospho-Hsp27 in tumor cell line Jurkat and ТНР-1, as well as in mononuclear leukocytes obtained from healthy donors was investigated. In tumor cells, Jurkat and ТНР-1 Hsp27 plays the role of inhibitor of apoptosis, by influencing the ratio of antiapoptotic (Bcl-2) and proapoptotic (Bax and Bad) proteins.

**Key words:** apoptosis, heat shock protein 27, Bcl-2 protein, mononuclear leukocytes, tumor cells Jurkat and ТНР-1.

УДК 611.346.5:612.76:001.89

#### Введение

Исследование молекулярных механизмов регуляции апоптоза является актуальным направлением молекулярной медицины. Согласно современным представлениям формирование злокачественных опухолей также имеет в своей основе нарушение программированной гибели клетки [1, 4, 11]. Реализация танатогенной программы зависит от наличия или активации многочисленных факторов и процессов, модулирующих запрограммированную клеточную гибель. К ним можно отнести как постоянно существующие в клетке белки, такие как семейство Bcl-2 и IAP, так и индуцируемые стрессом молекулы, к числу которых относятся белки теплового шока (Heat shock proteins — Hsp) [1—4, 7]. В последнее время именно белкам теплового шока отводят существенную роль в дисрегуляции апоптоза опухолевых клеток, в которых данные белки экспрессируются в избытке. Было показано, что гиперэкспрессия Hsp27 коррелирует с плохим прогнозом острой миелоидной лейкемии и миелоидными дисплазиями

ми

синдромами [5, 8]. Наряду с этим остается нерешенным вопрос о молекулярных механизмах участия вышеуказанного шаперона в дисрегуляции апоптоза опухолевых клеток.

Цель работы — оценить роль белка теплового шока 27 кДа в регуляции апоптоза опухолевых клеток линии Jurkat и ТНР-1.

#### Материал и методы

В качестве материала исследования были использованы опухолевые клеточные линии Jurkat (Т-лимфобластного лейкоза человека) и ТНР-1 (промиелоцитарной лейкемии), полученные из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург), и мононуклеарные лейкоциты, выделенные из крови относительно здоровых доноров (11 мужчин и 16 женщин в возрасте от 18 до 45 лет).

\* Работа выполнена под руководством доцента кафедры сибирской медицины, д.р.м.н. В.В. Рязанцевой.

Культивирование опухолевых клеток линии Jurkat и ТНР-1 проводили суспензионным методом в полной питательной среде, содержащей 90% RPMI-1640 (ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская обл.),

10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), инактивированной при температуре 56 °С в течение 30 мин, 0,3 мг/мл L-глутамина (ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская обл.) и 100 мкг/мл гентамицина (INS, США) при температуре 37 °С и в 5%-й атмосфере CO<sub>2</sub>. Клетки поддерживали в логарифмической фазе роста и пересаживали через 3 сут. Ингибирование белка теплового шока Hsp27 в клетках осуществляли с помощью добавления в культуральную среду (5-(5-ethyl-2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-isoxazole) (KRIBB-3) (Sigma Aldrich, США) в концентрации 0,1 мкмоль.

Выделение мононуклеарных лейкоцитов проводили методом градиентного центрифугирования в стерильных условиях из венозной гепаринизированной крови на градиенте плотности ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) ficollраque (Pharmacia, Швеция) в соотношении 1 : 2.

Оценку апоптоза выполняли методом флуоресцентной микроскопии на микроскопе AxioStar plus (Carl Zeiss, Германия) с использованием FITC-меченного аннексина V и пропидия йодида (Abcam, Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя. Метод основан на способности FITC-меченного аннексина V специфически связываться с фосфатидилсеринном и пропидием йодида (PI) интеркалировать с молекулой ДНК. Подсчет количества FITC<sup>+</sup>/PI- и FITC<sup>+</sup>/PI<sup>+</sup>-меченных лимфоцитов осуществляли на 200—300 клетках и выражали в процентах.

Выделение РНК из клеток проводили с предшествующим лизисом проб раствором гуанидинизотиоционата и методом фенол-хлороформной экстракции. Качество выделенного препарата РНК оценивали по итогам электрофоретического разделения в 1,3%-м агарозном геле, в буфере TAE x 1 (трис-уксусная кислота (40 ммоль), ЭДТА (1 ммоль) (рН 8,0)).

Уровень экспрессии мРНК гена *hsp27* в опухолевых клетках линии Jurkat, ТНР-1 и мононуклеарных лейкоцитах, выделенных из крови относительно здоровых доноров, определяли методом ПЦР в реальном времени, используя праймеры 5'СACGAGGAGCGGCAGGACGAG3' (sense Primer) и 5'СAGTGGCGGCAGCAGGGGTGG3' (antisense

Primer). Указанный метод позволяет отслеживать кинетику накопления продуктов амплификации исследуемых генов. В данном случае это достигалось введением в реакционную смесь интеркалирующего флуоресцентного агента SYBR Green I. Связываясь с формирующейся в процессе элонгации двухцепочечной ДНК, SYBR Green активируется и начинает флуоресцировать. Таким образом, интенсивность флуоресценции возрастает прямо пропорционально количеству продукта амплификации. Для нормализации начального количества мРНК в образце и эффективности обратной транскрипции измерялось количество кДНК гена *RPL 32*,  $\beta$ -актин — генов «домашнего хозяйства», в относительно равной степени экспрессирующихся во всех клетках. Результаты выражали в условных единицах.

Уровень фосфорилированной и нефосфорилированной формы Hsp27, а также белков семейства Bcl-2 в опухолевых и нормальных лимфоцитах определяли методом вестерн-иммуоблоттинга, используя первичные моноклональные антитела к белкам Hsp27-phospho S78, Hsp27 (Abcam, Великобритания), Bcl-2, Bax, Bad (Sigma, США) и вторичные антитела, конъюгированные с HRP. Детекцию результатов осуществляли с помощью хемилюминесцентного субстрата Novex (Invitrogen, США) на рентгеновской пленке (Kodak

X-ray film, США). Вывод о содержании исследуемого белка в клетке делали по изменению отношения величины сигнала метки искомого белка к величине сигнала с фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, используя программное обеспечение TotalLab. Результаты выражали в условных единицах.

Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с помощью программы SPSS 13.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро—Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (для выборок, подчиняющихся ненормальному закону распределения) и двухвыборочного критерия Стьюдента (для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения). Данные представлены в виде медианы *Me*, верхнего и нижнего квартилей ( $Q_1—Q_3$ ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что в опухолевых клетках линии Jurkat и ТНР-1 уровень экспрессии мРНК Hsp27 был в 4 раза выше, чем в мононуклеарных лейкоцитах, полученных у здоровых доноров (табл. 1). Статистически значимых различий данного показателя в культурах опухолевых клеток линии Jurkat и ТНР-1 не выявлено. Содержание белка Hsp27 и его активной формы (фосфорилированной по остатку сер78) было значительно выше в опухолевых клетках, чем в мононуклеарных лейкоцитах (табл. 1). Так, в опухолевых клетках линии Jurkat содержание белка теплового шока Hsp27 и его фосфорилированной формы в 1,8 и 2,5 раза соответственно превышало значения данных параметров в мононуклеарных лейкоцитах, полученных у здоровых доноров ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Уровень Hsp27 и фосфоS27-Hsp27 в опухолевых клетках ТНР-1 был также статистически выше, чем в мононуклеарных лейкоцитах, полученных у здоровых доноров, и не отличался от аналогичного параметра в клетках линии Jurkat (табл. 1).

Белок Hsp27 является индуцибельным и его экспрессия в нормальных клетках усиливается при различных видах стресса или в раннюю фазу клеточной дифференцировки. Основная функция белка теплового шока Hsp27 — шаперонная, но данный протеин также играет важную роль в регуляции процессов клеточного цикла, экспрессии провоспалительных генов, стабилизации мРНК и регуляции программированной клеточной смерти [7, 13]. Высокое содержание фосфорилированной формы Hsp27 может являться следствием конститутивной активации протеинкиназ, таких как mitogen-activated protein kinase (МАРК) и protein kinase B (PKB/Akt).

По данным литературы известно, что Hsp27 способен модулировать апоптоз, влияя на различные пути его реализации. Так, S.J. Charette и соавт. установили,

что фосфорилированная форма Hsp27 может перемещаться в ядро и взаимодействовать с DAXX, препятствуя его выходу в цитоплазму и активации Fas-рецептора [6]. Кроме того, Hsp27, связываясь с цитохромом С, препятствует образованию апоптосомы, нарушает активацию каспазы-9 и, соответственно, каспазы-3. Шаперон Hsp27 также может непосредственно взаимодействовать с прокаспазой-3, что, в свою очередь, предотвращает ее расщепление каспазой-9, и, как следствие, происходит ингибирование апоптоза [7]. Синтез и активность Hsp27 в опухолевых клетках находятся на постоянно высоком уровне, что также показано данным исследованием.

Для оценки характера участия белка теплового шока Hsp27 в модуляции программированной клеточной гибели оценивали число апоптотически измененных клеток как в интактных культурах, так и при добавлении селективного ингибитора Hsp27 KRIBB3 в концентрации 0,1 мкмоль. Установлено, что количество клеток, вступивших в апоптоз, в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов составило 20,13 (13,84—22,09)%, что превышало число апоптотически измененных опухолевых клеток линии Jurkat (4,99 (1,78—6,38)%) и ТНР-1 (11,18 (9,20—13,50)%) ( $p < 0,05$ ). При добавлении KRIBB3 число апоптотически измененных клеток достоверно увеличивалось в опухолевых культурах линии ТНР-1 и Jurkat до 25,71 (21,16—31,51)% и 27,50 (12,98—29,50)% соответственно по отношению к интактным клеткам ( $p < 0,05$ ), чего не отмечалось в культуре мононуклеарных лейкоцитов, полученных у здоровых доноров ( $p < 0,05$ ).

Данные результаты свидетельствуют об антиапоптотическом действии Hsp27 в клетках линии ТНР-1 и Jurkat. В ряде экспериментов выявлена способность Hsp27 связывать Daxx — адаптерный белок альтернативного пути запуска апоптоза через Fas/Apo-1, тем самым препятствуя его выходу из ядра в цитоплазму и активации рецептора FasR [6].

Таблица 1

Уровень экспрессии мРНК гена hsp27 и содержание фосфорилированной и нефосфорилированной форм Hsp27 в различных типах клеток (Me (Q<sub>1</sub>—Q<sub>3</sub>))

Показатель	Тип клеток		
	Мононуклеарные лейкоциты здоровых доноров	Опухолевые клетки линии Jurkat	Опухолевые клетки линии ТНР-1
мРНК гена Hsp27, усл. ед.	1,37 (0,41—2,42)	5,68 (4,92—6,12) $p_1 < 0,05$	5,01 (3,11—5,81) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Hsp27, усл. ед.	2,41 (1,99—2,69)	4,28 (3,36—5,19) $p_1 < 0,05$	4,05 (3,02—5,31) $p_1 < 0,05$

			$p_2 > 0,05$
Фосфорилированная форма Hsp27, усл. ед.	2,02 (1,75—2,45)	5,15 (3,60—5,59) $p_1 < 0,05$	4,63 (3,43—5,83) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в культуре мононуклеарных лейкоцитов, полученных у здоровых доноров;  $p_2$  — по сравнению с аналогичными показателями в культуре линии Jurkat.

Приводятся также данные о влиянии Hsp27 на выход таких апоптотических факторов, как цитохром С и Smac [5].

Известно, что процесс клеточной гибели осуществляется по трем путям: рецепторопосредованному, митохондриальному и ядерному. Данные пути могут пересекаться или сливаться в общий путь, заканчивающийся активацией эффекторных каспаз. В регуляции апоптоза участвуют как индуцируемые стрессом молекулы (факторы регуляции транскрипции NF- $\kappa$ B и p53, церамид, стрессиндуцируемые киназы JNK и MAPK/ERK), так и постоянно существующие в клетке белки (белки семейства Bcl-2 и IAP) [4, 5]. Белки семейства Bcl-2 являются молекулами, интегрирующими сигналы различных индукторов клеточной гибели и определяющими высвобождение митохондриальных факторов развития программированной клеточной гибели в зависимости от преобладающего действия проапоптотических или антиапоптотических белков семейства Bcl-2. В связи с этим проведена оценка со-

держания антиапоптотического белка Bcl-2 и проапоптотических белков Bad и Bax в опухолевых клетках линии Jurkat. В результате исследования был установлен факт высокого содержания Bcl-2 и снижения количества Bax в клетках Т-лимфобластного лейкоза и промоноцитарной лейкемии по сравнению с мононуклеарными лейкоцитами, полученными у здоровых доноров (табл. 2).

Механизм, приводящий к увеличению Bcl-2 при Т-лимфобластном лейкозе и промоноцитарной лейкемии, может быть основан на способности активной формы Hsp27 индуцировать транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, стимулирует экспрессию антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-XL и c-IAPs) [7]. Снижение содержания белка Bax также может быть связано с повышенной экспрессией Hsp27 в опухолевых клетках, так как данный шаперон, по мнению A. Navasi и соавт., усиливает активность протеинкиназы B, которая, фосфорилируя белок Bax, подавляет его проапоптотическую функцию [12].

Таблица 2

Внутриклеточное содержание белков семейства Bcl-2 в опухолевых клетках линии Jurkat, ТНР-1 и мононуклеарных лейкоцитах при культивировании с ингибитором белка теплового шока Hsp27 *in vitro* (Me(Q<sub>1</sub>—Q<sub>3</sub>))

Исследуемый показатель	Тип клеток					
	Мононуклеарные лейкоциты здоровых доноров		Опухолевые клетки линии Jurkat		Опухолевые клетки линии ТНР-1	
	Условие культивирования					
	Интактные клетки	Культивирование с ингибитором Hsp27 (KRIBB3)	Интактные клетки	Культивирование с ингибитором Hsp27 (KRIBB3)	Интактные клетки	Культивирование с ингибитором Hsp27 (KRIBB3)
Внутриклеточное содержание белка Bax, усл. ед.	14,39 (11,79—16,99)	2,36 (2,26—2,80) $p_1 < 0,05$	7,31 (7,14—8,90) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10,07 (9,16—11,23) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	3,79 (3,71—3,87) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	2,21 (1,65—2,77) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
Внутриклеточное содержание белка Bad, усл. ед.	1,67 (0,86—1,95)	Белок не обнаружен	3,01 (2,73—3,23) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	3,36 (2,24—3,53) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,78 (2,51—3,05) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	4,65 (3,87—5,43) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ $p_5 < 0,05$
Внутриклеточное содержание белка Bcl-2, усл. ед.	2,03 (1,71—2,13)	Белок не обнаружен	4,22 (3,83—4,46) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,67 (2,31—2,97) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	5,67 (4,90—6,44) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	6,32 (4,29—8,35) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов;  $p_2$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в культуре мононуклеарных лейкоцитов при культивировании с KRIBB3;  $p_3$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в интактной культуре Jurkat;  $p_4$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в культуре Jurkat при культивировании с KRIBB3;  $p_5$  — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в интактной культуре ТНР-1.

Для подтверждения факта влияния белка теплового шока Hsp27 на белки семейства Bcl-2 в клетках линии Jurkat и ТНР-1 добавляли в культуральную среду селективный ингибитор KRIBB3 в концентрации 0,1 мкмоль. Исследование показало, что при добавлении ингибитора белка теплового шока Hsp27 содержание белка Bcl-2 в опухолевых клетках линии Jurkat значительно уменьшалось, а белка Bax — повышалось по сравнению с интактной культурой. После инкубации опухолевых клеток линии ТНР-1 с KRIBB3 отмечалось увеличение содержания белка Bad примерно в 2 раза (см. табл. 2). В ряде исследований было показано взаимодействие Hsp27 с PKB/Akt, приводящее к блокированию проапоптотического действия Bad вследствие его фосфорилирования по остатку серина 136 и последующего связывания с цитозольным белком 14-3-3 [10, 15]. Ингибирование Hsp27 может приводить к снижению активности данной протеинкиназы и повышению уровня дефосфорилированной формы Bad, который связывается через ВН3-домен с белком Bcl-2, локализованным на митохондриальной мембране, тем самым нейтрализуя его антиапоптотическое действие.

В результате проведенного вестерн-блоттинг-анализа после инкубации с KRIBB3 в опухолевых клетках ТНР-1 выявлено достоверное снижение уровня белка Bax (табл. 2). При этом параллельно отмечалась тенденция к повышению содержания антиапоптотического белка Bcl-2 (табл. 2). По данным ряда авторов, важным регуляторным механизмом для Bax считается его способность образовывать комплексы с про- и антиапоптотическими белками семейства Bcl-2 [16]. В физиологических условиях Bax — мономерный белок, локализующийся в цитоплазме в свободном или связанном с Bcl-2 состоянии. При действии стимулов, способных вызвать гибель клетки, происходит его транслокация в наружную митохондриальную мембрану с образованием пороподобных структур в результате гомо- или гетероолигомеризации, что приводит к выходу апоптотических факторов из межмембранного пространства [9]. Согласно данной модели соотношение между Bcl-2 и Bax может способствовать либо выживанию клетки при избытке Bcl-2, либо ее гибели

при избытке Bax. Таким образом, в опухолевых клетках ТНР-1 в условиях ингибирования Hsp27 программируемая гибель, возможно, реализуется по Bax-независимому механизму, так как происходит нейтрализация его апоптотического действия молекулами Bcl-2.

Следует добавить, что существуют противоречивые данные о влиянии KRIBB3 на Bax. Так, К.Д. Shin и соавт. в работах на human colon cancer cell line (HCT-116), human breast cancer cell line (HCA-7) и human ovarian cancer cell line (SK-OV-3) клетках описали Bax-опосредованное проапоптотическое действие KRIBB3 [8]. А. Navasi и соавт. доказали PI3K-Akt-опосредованное ингибирующее действие Hsp27 на Bax в опухолевых клетках линии НК-2 [12].

Также Hsp27 влияет на экспрессию белка Bcl-2 через модуляцию NF-κB-сигнального пути. В ряде исследований показана проапоптотическая функция белка теплового шока 27, связанная с ингибированием IκB-деградации (ингибитор NF-κB), путем прямого взаимодействия с IκB либо с киназой IKK, осуществляющей его фосфорилирование и последующую деградацию [11]. При добавлении KRIBB3 в культуру опухолевых клеток ТНР-1 может происходить активация NF-κB, что способствует выживанию клетки, путем повышения экспрессии антиапоптотических факторов, в том числе и Bcl-2, Bcl-XL, а также снижения транскрипции проапоптотических генов. Однако стоит заметить, что роль транскрипционного фактора NF-κB в реализации апоптоза неоднозначна, и в ряде исследований обнаружено, что активация NF-κB может сенсibilизировать клетки к апоптозу. Так, К.М. Ryan и соавт. в ходе своих исследований обнаружили, что ингибирование или потеря активности NF-κB блокирует p53-опосредованный апоптоз [14].

## Заключение

Таким образом, в опухолевых клетках линии Jurkat и ТНР-1 белок теплового шока Hsp27 играет антиапоптотическую роль. Можно предположить, что основное влияние Hsp27 в опухолевых клетках линии Jurkat и ТНР-1 направлено на изменения соотношения анти-

апоптотических (Bcl-2) и проапоптотических (Bax и Bad) белков в пользу первых. В связи с этим возможность влиять на противоапоптотическую роль Hsp27 в опухолевых клетках с помощью его специфических ингибиторов, например 5-(5-этил-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил) изоксазола (KRIBB3), представляет большой интерес для разработки новых подходов в таргетной терапии онкологических заболеваний.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. (ГК П1203; ГК 02.740.11.0311; ГК16.740.11.0360), гранта Carl Zeiss, а также при поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (ГК № 16.120.11.480-МК).

#### Литература

1. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Действие ингибиторов белков теплового шока 90 и 27 на дексаметазониндуцированный апоптоз опухолевых клеток // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 3. С. 68—71.
2. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н. В., Новицкий В.В. и др. Роль белка теплового шока 90 в регуляции апоптоза опухолевых клеток // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 10. С. 424—427.
3. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б. и др. Роль активных форм кислорода и белков семейства Bcl-2 в реализации ФНО- $\alpha$ -опосредованного апоптоза лимфоцитов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 2. С. 139—142.
4. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Кайгородова Е.В. и др. Митогенактивированные протеинкиназы JNK и p38 являются редокс-зависимыми молекулярными мишенями нарушения апоптоза при окислительном стрессе // Успехи физиол. наук. 2009. Т. 40, № 2. С. 3—11.
5. Arya R., Mallik M., Lakhotia S.C. Heat shock genes — integrating cell survival and death // J. Biosci. 2007. V. 32, № 3. P. 595—610.
6. Charette S.J., Lavoie J.N., Lambert H., Landry J. Inhibition of Daxx-mediated apoptosis by heat shock protein 27 // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. P. 7602—7612.
7. Concannon C.G., Gorman A.M., Samali A. On the role of Hsp27 in regulating apoptosis // Apoptosis. 2003. V. 8. P. 61—70.
8. Cory S., Huan D.C.S., Adams J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis // Oncogene. 2003. V. 22. P. 8590—8607.
9. Dewson G., Kluck R.M. Mechanisms by which Bak and Bax permeabilise mitochondria during apoptosis // J. Cell Sci. 2009. V. 122, № 16. P. 2801—2808.
10. Eberle J., Hossini A.M. Expression and function of bcl-2 proteins in melanoma // Current Genomics. 2008. V. 9, № 6. P. 409—419.
11. Guo K., Kang N.X., Li Y. et al. Regulation of HSP27 on NF-kappaB pathway activation may be involved in metastatic hepatocellular carcinoma cells apoptosis // BMC Cancer. 2009. V. 9, № 100. P. 1—10.
12. Havasi A., Li Z., Wang Z. et al. Hsp27 Inhibits Bax Activation and Apoptosis via a Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent Mechanism // J. Biol. Chem. 2008. V. 283. P. 12305—12313.
13. Lelj-Garolla B., Mauk A.G. Self-association of a small heat shock protein // J. Mol. Biol. 2005. V. 345. P. 631—642.
14. Ryan K.M., Ernst M.K., Rice N.R., Vousden K.H. Role of NF-kappaB in p53-mediated programmed cell death // Nature. 2000. V. 404. P. 892—897.
15. Stetler R.A., Signore A.P., Gao Y. et al. HSP27: mechanisms of cellular protection against neuronal injury // Curr. Mol. Med. 2009. V. 9, № 7. P. 863—872.
16. Wu R., Kausar H., Johnson P. et al. Hsp27 regulates Akt activation and polymorphonuclear leukocyte apoptosis by scaffolding MK2 to Akt signal complex // J. Biol. Chem. 2007. V. 282, № 30. P. 21598—21608.

Поступила в редакцию 15.06.2011 г.

Утверждена к печати 25.06.2011 г.

#### Сведения об авторах

Е.В. Кайгородова — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

Кайгородова Евгения Викторовна, тел. (3822) 41-85-94, 8-960-971-1613; e-mail: zlobinae@mail.ru