

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Т.С. Бакай,
І.А. Громакова,
П.П. Сорочан

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків*

Лізосомальний шлях апоптозу. Нові перспективи протирадикальної терапії

Liposomal pathway of apoptosis.
New prospects of antitumor therapy

Протягом багатьох років дослідження механізмів апоптозу було сконцентровано на каспазах як головних ініціаторах та виконавцях запрограмованої загибелі клітин. Разом з тим, велика кількість пухлинних клітин навіть при запуску каспазного каскаду зберігає життєздатність. Гетерогенність пухлинних клітин стосовно їх чутливості до загибель-індукуючих стимулів зумовлює необхідність аналізу додаткових шляхів клітинної загибелі. Останнім часом підвищений інтерес дослідників спрямовано на вивчення каспазозалежних програм клітинної загибелі. Зокрема, розглядається залучення у цей процес інших протеолітичних ферментів, таких як кальпаїни, катепсини та серинові протеази.

У даному огляді узагальнено результати експериментальних робіт щодо ролі лізосомальних ферментів у апоптотичній загибелі клітин, а також місця цих протеаз у індукованій протирадикальними препаратами загибелі клітин.

Дестабілізація лізосомальних мембран та апоптотична загибель клітин

Численні експериментальні дані свідчать про те, що дія детергентів та лізосомотропних агентів на культури клітин призводить до дестабілізації лізосомальних мембран, виходу лізосомальних ферментів у цитозоль і, зрештою, до апоптозу. Останній реєстрували при дії лізосомотропних детергентів на пухлинні [1] та збагачені лізосомами макрофагоподібні клітини [2], а також при дестабілізації лізосомальних мембран α -токоферол-сукцинатом [3], сфінгозином [4], хінололовими антибіотиками [5], індукторами оксидативного стресу [6, 7], білком p53 [8]. Селективне фотопошкодження лізосом у клітинах лейкемії мишей

різними фотосенсибілізувальними агентами також призводить до каскаду реакцій, що ведуть до апоптозу [9].

Припускають існування зв'язку між кількістю лізосомальних пошкоджень і способом клітинної смерті. Відповідно до цього стрес низької інтенсивності може призвести до обмеженого вивільнення лізосомальних ферментів у цитоплазму, за яким йтиме апоптотична загибель клітин, тоді як стрес високої інтенсивності буде призводити до генералізованих лізосомальних пошкоджень та клітинного некрозу [10]. Причинний взаємозв'язок між обмеженими лізосомальними пошкодженнями та апоптозом підтверджують експерименти, в яких продемонстровано цитопротекторний ефект мембраностабілізуючих агентів. Білок теплового шоку 70 (Hsp 70), який міститься в ендосомальних і лізосомальних мембранах та інгібує пермеабілізацію мембранних органел, забезпечує, як показано, виживання пухлинних клітин людини при дії різних апоптоз-індукувальних стимулів [11].

Роль катепсинів В та D у індукції апоптозу

Вивчення дії індивідуальних катепсинів показало, що залежно від експериментальної клітинної моделі та цитотоксичного стимулу провідна роль в апоптотичній загибелі клітин належить катепсину В або D, підвищена експресія та цитозольна транслокація яких реєструється в апоптозних клітинах.

Вважають, що дія багатьох індукторів апоптозу опосередкована катепсином D. Використання антисенсової кДНК дозволило встановити, що апоптотична загибель клітин, індукована IFN- γ , Fas та TNF- α у клітинах HeLa, відбувається за участю катепсину D і супровод-

жується його підвищеною експресією, а також зростанням вмісту протеолітично активної одноланцюгової форми такої протеази [12]. Потужний індуктор апоптозу — синтетичний ретиноїд CD 437 — спричиняє вивільнення катепсину D з лізосом у цитозоль у клітинах лейкемії людини HL-60, викликає утворення вільних радикалів та апоптотичні ефекти [13]. Опосередкований катепсином D апоптоз реєстрували також при дії бафіломіцину A₁, інгібітора вакуолярної H⁺-АТФ-ази, який викликав значне підвищення внутрілізосомального рН, вихід катепсину D у цитозоль та апоптотичну загибель клітин раку шлунка людини лінії MKN-1 [14].

Наводяться дані щодо ключової ролі катепсину D в стауроспорин- та TNF- α — індукваному апоптозі у фібробластах в експериментах *in vitro* [15, 16], а K. Roberg et al. [17] показали, що пряма мікроін'єкція катепсину D, але не катепсину B, у цитозоль фібробластів людини індукує апоптоз, який характеризується змінами розподілу цитохрому c, стисненням клітин, активацією каспаз, конденсацією хроматину та формуванням апоптотичних ядер.

Слід зауважити, що проапоптозні ефекти катепсину D можуть модулюватися катепсином L. Як показано, катепсин L-дефіцитні епітеліальні клітини легень людини лінії A 549 містять більшу кількість одноланцюгової активної форми катепсину D, що опосередковує апоптотичну загибель клітин, та мають підвищену чутливість до апоптозних стимулів. Блокування апоптозного ефекту катепсину D пов'язане зі здатністю катепсину L специфічно розщеплювати одноланцюгову ізоформу катепсину D [18].

Медіаторна роль катепсину B у апоптотичній загибелі клітин показана при індукції апоптозу цитокінами. Ізольовані гепатоцити, оброблені TNF- α у присутності інгібітора транскрипції актиноміцину D, накопичують катепсин B у цитозолі [19]. У щурів з дефіцитом гена катепсину B зменшується ушкодження печінки та підвищується виживання при введенні TNF- α *in vivo*. Автори з'ясували, що вихід лізосомальних ферментів у цитозоль може стимулюватися TNF- α -опосередкованим зростанням рівня сфінгозину, який справляє

пермеабілізувальну дію на лізосомальні мембрани [20]. Катепсин B-нокаутовані щури також проявляють резистентність до TNF- α -опосередкованого апоптозу та пошкоджувальної дії цитостатика щодо печінки [21]. Залучення катепсину B до апоптозного сигналу продемонстровано також у клітинах фібросаркоми WEHI-S при TNF- α -індукованому апоптозі [22] та тимоцитах спонтанно-гіпертензивних щурів у експериментах *in vivo* та *in vitro* [23].

Представлено також докази прямого ядерного апоптогенного ефекту катепсину B. Так, інкубація його із дигітонін-пермеабілізованими клітинами, з яких було вилучено цитозоль, призводить до конденсації хроматину на 15-й хвилині експозиції та змін конфігурації ядер і стрімкого зниження в них вмісту ДНК на 30-й хвилині [24].

Слід зазначити, що залучення катепсину B до апоптозного сигналу може модулюватися катепсином D. За даними L.R. Roberts et al. [25], камптотекін-індукована апоптотична загибель гепатоцитів опосередковується катепсином B, активованим, у свою чергу, катепсином D.

Білки Bid і Bax — внутріклітинні цілі протеолітичної дії катепсинів

При пошуку можливих ланок дії цитозоль-транслокованих лізосомальних протеолітичних ферментів було звернуто увагу на каспази — ензими, які активуються внаслідок протеолітичного розщеплення і є безпосередніми ініціаторами та виконавцями апоптозного процесу.

Так, у роботі R. Ishisaka et al. [26] повідомляється про активацію каспазо-3-подібної протеази дигітонін-обробленою лізосомальною фракцією. Авторами встановлено, що активація каспази 3 пригнічувалася лише CLIK-066 та CLIK-181, специфічними інгібіторами катепсину L, а не інгібіторами інших катепсинів. Активацію каспази 3 спостерігали також при додаванні очищеного катепсину L до супернатанту дигітонін-обробленої фракції, що дозволило авторам зробити припущення щодо участі катепсину L в активації каспази 3. У роботах інших авторів наводяться дані про катепсин B-опосередко-

вану активацію лише прозапальних прокаспаз 1 та 11 [27], а також про відсутність або незначну активацію проапоптозних каспаз [28].

При дослідженні прямої дії очищених лізосомальних ферментів на зимогени каспаз 3 і 7 V. Stoka et al. [29] з'ясували, що незалежно від умов інкубації та джерела зимогенів катепсини В, Н, К, L, S та X не здатні активувати зимогени каспаз 3 і 7. Зважаючи на це, автори досліджували можливість розщеплення інших білкових інтермедіатів, здатних активувати каспази. Було звернуто увагу на білок Bid, який активується протеолітичним розщепленням каспазою 8 або гранзимом В. Активованій Bid транслокується у мітохондрії та індукує вивільнення цитохрому с. Показано, що інкубація рекомбінантного білка Bid миші у присутності лізосомального екстракту приводить до утворення продукту з молекулярною вагою 14 кДа з N-кінцевою послідовністю SFNQGRIERD, що вказує на розщеплення Bid лізосомальним екстрактом біля Arg (65) [29]. Опосередковану розщепленням лізосомальними ферментами білка Bid індукцію апоптозу продемонстровано T. Cirman et al. [30]. Селективне пошкодження лізосом L-лейцил-L-лейцин-метиловим ефіром приводило до транслокації лізосомальних ферментів у цитозоль, розщеплення білка Bid та запуску апоптозу в клітинах HeLa. Цими ж авторами в експериментах *in vitro* при нейтральних рН виявлено, що папаїноподібні катепсини В, Н, L, S та К розщеплюють Bid, головним чином біля Arg (65) або Arg (71). При цьому катепсини С і X та аспартильна протеаза катепсин D не виявляли протеолітичної активності щодо проапоптозного білка Bid. Розщеплення цитозольного білка Bid екстрактом очищених лізосом продемонстровано також J.J. Reiners et al. [31], а M. Heinrich et al. [32], базуючись на внутріклітинній локалізації катепсину D та білка Bid у клітинах HeLa, здатності катепсину D розщеплювати Bid *in vitro*, а також на відсутності активації Bid в катепсин-дефіцитних фібробластах при дії TNF- α , дійшли висновку, що Bid являє собою безпосередню ціль дії катепсину D.

Водночас експерименти на модельних тваринах, отриманих шляхом схрещення особин

зі зниженою катепсин-інгібувальною активністю (цистатин В-дефіцитні миші) з Bid-дефіцитними, дозволили встановити, що катепсини спроможні стимулювати апоптоз навіть за відсутності Bid. Це дало підстави припустити наявність інших катепсин-опосередкованих шляхів або інших молекул, які функціонально можуть замінити Bid у досліджуваній системі [33].

Подальші дослідження дали можливість отримати дані щодо активації іншого проапоптозного білка сімейства Bcl-2 — білка Bax. Як відомо, неактивованій Bax перебуває у мономерній формі в цитозолі, а після отримання активуючого сигналу мігрує до мембран мітохондрій, де вбудовується у зовнішню мітохондріальну мембрану за участю C-кінців, формуючи гомо-олігомери та провокуючи підвищення мембранної проникності. Під впливом Bax стимулюється вихід з мембранного простору апоптоз-індукованого фактора (AIF), який безпосередньо потрапляє до ядра, де викликає конденсацію хроматину та фрагментацію ядра, а також стимулює вивільнення з мітохондрій цитохрому с. Останній взаємодіє з Araf/каспаза 9 комплексом та ініціює апоптотичний протеазний каскад.

Формування активної конформації Bax може стимулюватися Bid у результаті прямої Bid/Bax-взаємодії. Крім того, існує Bid-незалежний шлях вбудови Bax у мітохондрії. У цьому плані викликає інтерес робота N. Vidère et al. [34], виконана на мітоген-активованих лімфоцитах, в яких низькі дози староспорину приводили до входження клітин у каспазонезалежну фазу апоптозу (обмежений вихід AIF із мітохондрій при відсутності вивільнення інших апоптогенних факторів). За таких умов транслокований із лізосом у цитозоль катепсин D запускає швидкі зміни Bax-конформації, вбудову цього білка у зовнішню мітохондріальну мембрану та вихід AIF із мітохондрій. Показано, що при низькій дозі індуктора апоптозу Bid не піддається протеолітичному розщепленню і не може служити лігандом, який стимулює транслокацію Bax. Активність Bax та вивільнення AIF у даному експерименті блокувалися інгібітором катепсину D — пепстатином А, тоді як інгібітори катепсинів В та L були неефективні.

Таким чином, накопичені до теперешнього часу дані дають підстави зробити висновок, що активація рецепторів TNF або помірний стрес ініціюють вивільнення катепсинів із лізосом. Після транслокації катепсини можуть розщеплювати цитозольні субстрати, такі як Bid або Bax, які, у свою чергу, запускають вивільнення мітохондріальних факторів та викликають апоптотичну клітинну загибель.

Протипухлинна терапія та лізосомальний шлях апоптозу

Результативність лікування раку значною мірою визначається здатністю протипухлинних засобів індукувати апоптотичну загибель пухлинних клітин. Для низки хемотерапевтичних засобів показано, що індукція загибелі клітин опосередковується катепсинами.

Науковці свідчать, що адриаміцин-індукована клітинна загибель при дії препарату на клітини раку яєчників лінії PA1, лейкемії лінії ML1 та раку легень лінії U1752 супроводжується зростанням рівня мРНК катепсину D, експресія якого підвищується також при експозиції клітин лінії ML1 з етопозитом, а також при їх опромінюванні [35].

Дія доксорубіцину, одного з найефективніших агентів при лікуванні солідних пухлин та злоякісних захворювань клітин крові, опосередковується швидше катепсином B, ніж D. Так, продемонстровано час- та додозалежну активацію експресії катепсину B і підвищення його активності у цервікальних клітинах карциноми лінії HeLa при дії доксорубіцину [36]. Авторами виявлено, що підвищення експресії катепсину B під впливом доксорубіцину опосередковане ядерним фактором kB (NF-kB). Доксорубіцин-стимульована експресія катепсину пригнічувалася при попередній обробці клітин специфічним інгібітором NF-kB. Катепсин D, очевидно, не бере участі у доксорубіцин-індукованому апоптотичному сигналі. Так, місенс-мутація в активному сайті катепсину D не змінювала токсичність доксорубіцину щодо фібробластів яєчників [37].

Опосередкування апоптотичного сигналу лізосомальними протеазами продемонстровано при індукції клітинної загибелі препаратами, що викликають стабілізацію мікротрубочок, — паклітакселом, епотилоном B та диско-

дермолідом. При цьому лізосомальний шлях апоптозу реалізується за дії дискодермоліду та епотилону B, тоді як паклітаксел-індукована загибель клітин є частково каспазозалежною. Цими ж авторами показано, що досліджувані препарати призводять до ушкодження лізосом, вивільнення та активації катепсину B. Під впливом протипухлинних препаратів у клітинах підвищувався вміст активної форми катепсину B з Mr 2500. Використання специфічних інгібіторів дозволило довести, що катепсину B належить провідна роль в індукції цими препаратами загибелі клітин недрібноклітинного раку ліній H460 та SW1573. Інгібування лізосомальної протеази, а не каспаз або інших протеаз, таких як кальпаїни або катепсин D, запобігало клітинній загибелі та появі багатоядерних клітин, які є ранніми маркерами дії препаратів [38].

Поряд із запуском лізосомального шляху апоптозу важливим аспектом дії хемопрпаратів є регуляція секреції катепсинів пухлинними клітинами, оскільки такі катепсини залучені до основних етапів пухлинного росту — інвазії, метастазування, ангиогенезу. Зокрема показано, що перехід клітин меланоми людини від неметастатичного до високометастатичного фенотипу безпосередньо пов'язаний із секрецією катепсину L [39]. Контроль секреції катепсинів, таким чином, може бути важливою складовою протипухлинного ефекту хемотерапевтичних препаратів. Зустрічаються лише окремі відомості щодо обмеження секреції катепсинів протипухлинними препаратами. Так, за допомогою методу мікродіалізу з'ясовано, що тамоксифен у комбінації з естрадіолом приводить до значнішого зниження рівня секретованого катепсину в солідних пухлинах грудної залози *in situ* порівняно з дією самого естрадіолу. У цій же праці показано, що під впливом тамоксифену підвищується внутріклітинна активність катепсину D у культурі клітин раку грудної залози лінії MCF-7 та знижується секреція цього катепсину, тоді як естрадіол викликає підвищення і внутріклітинної активності, і секреції цього протеолітичного ферменту [40].

Слід зазначити, що інтерес до лізосом як потенційної цілі протипухлинної терапії

збільшився у зв'язку зі встановленням функціональних взаємовідношень між білком теплового шоку Hsp 70 та цілісністю лізосомальних мембран. Hsp 70, підвищену експресію якого часто реєструють у пухлинах людини, забезпечує виживання пухлинних клітин при дії багатьох загибель-індукуючих факторів, включаючи тепловий шок, оксидативний стрес, протипухлинні препарати, стауроспорин та фактор некрозу пухлин [41]. Навпаки, вичерпання Hsp 70 за допомогою аденовірус-опосередкованого перенесення антисенсової ДНК викликає масовану загибель пухлинних клітин різних ліній, не справляючи при цьому дії на непухлинні клітини [42]. Використання такого ж експериментального підходу приводить до інгібування пухлинного росту та загибелі ксенотрансплантатів пухлин у мишей [43]. Індукованій вичерпанням Hsp 70 клітинній загибелі не запобігала ані підвищена експресія антиапоптозного білка Bcl-2, ані фармакологічне інгібування каспаз [11, 42], тоді як інгібування цистеїнових протеаз справляло цитопротекторний ефект [11]. Доведено, що зниження рівня Hsp 70 викликає пермеабілізацію лізосомальних мембран, вивільнення лізосомальних ферментів у цитозоль та активацію лізосомального шляху апоптозу [44].

Функціональний зв'язок між Hsp 70 і лізосомальною цілісністю підкріплюється також відомостями про те, що підвищена експресія Hsp 70 запобігає вивільненню цистеїнових катепсинів і підвищує резистентність до цитотоксичних ефектів TNF і етопозиду щодо ліній пухлинних клітин та іморталізованих фібробластів ембріонів мишей. Це підтверджується електронно-мікроскопічним свідченням безпосереднього зв'язку субпопуляції Hsp 70 з мембранами ендо-лізосомального компартмента [45]. Отже, наведені дані дозволяють розглядати Hsp 70 як білок, що забезпечує виживання клітин за рахунок стабілізації лізосомальних мембран.

Скринінг 827 препаратів з протипухлинною активністю виявив агенти, спроможні індукувати лізосомальний шлях апоптозу р53-незалежним шляхом, що викликає додатковий інтерес до лізосом як до цілі протипухлинної терапії, оскільки мутації гена білка р53, як відомо,

зумовлюють резистентність до звичайно використовуваних хемотерапевтичних препаратів [46].

Таким чином, накопичення знань щодо залучення лізосом та їх протеаз до апоптотичної загибелі клітин при дії різних цитостатичних стимулів, а також відомості про підвищену чутливість іморталізованих та трансформованих клітин до опосередкованої цистеїновими катепсинами загибелі клітин [47] дозволяють розглядати лізосоми як потенційну ціль, на яку має бути спрямована дія протипухлинних препаратів. Ідентифікація Hsp 70 як специфічного для пухлинних клітин агента, що підтримує цілісність лізосом, слугує підставою для подальших досліджень процесів, що можуть привести до зменшення стабільності лізосом у пухлинних клітинах. З'ясування молекулярних механізмів, які забезпечують лізосомальну цілісність, відкриє нові можливості для розробки протипухлинних препаратів, здатних модулювати стабільність лізосом і забезпечувати лікування пухлин, які проявляють резистентність до терапії, спрямованої на активацію класичних апоптотичних шляхів.

Література

1. Gewies A., Grimm S. // *Br. J. Cancer* — 2003. — Vol. 89, № 8. — P. 1574–1580.
2. Li W., Yuan X., Nordgren G., Dalen H., Dubowchic G.M. et al. // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 470, № 1. — P. 35–39.
3. Neuzil J., Zhao M., Ostermann G., Sticha M. et al. // *Biochem. J.* — 2002. — Vol. 362, Pt. 3. — P. 709–715.
4. Kagedal K., Zhaj M., Svensson T., Brunk U.T. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 359, Pt. 2. — P. 335–343.
5. Boya P., Andreau K., Poncet D. et al. // *J. Exp. Med.* — 2003. — Vol. 197, № 10. — P. 1323–1334.
6. Brunk U.T., Svensson I. // *Redox. Rep.* — 1999. — Vol. 4, № 1–2. — P. 3–11.
7. Dare E., Li W., Zhivotovsky B., Yuan X., Ceccatelli S. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 30, № 12. — P. 1347–1356.
8. Yuan X.-M., Li W., Dalen H. et al. // *PNAS.* — 2002. — Vol. 99, № 9. — P. 6286–6291.
9. Kessel D., Luo Y., Mathieu P., Reiners J.J. Jr. // *Photochem. Photobiol.* — 2000. — Vol. 71, № 2. — P. 196–200.
10. Brunk U.T., Dalen H., Roberg K., Hellquist H.B. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 23, № 4. — P. 616–626.
11. Nylandsted J., Gyrd-Hansen M., Danielewicz A. et al. // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 200, № 4. — P. 425–435.
12. Deissl P., Galinka H., Berissi H. et al. // *EMBO J.* — 1996. — Vol. 15, № 15. — P. 3861–3870.
13. Zang Y., Beard R.L., Chandaratha R.A., Kang J.X. // *Cell Death Differ.* — 2001. — Vol. 8, № 5. — P. 477–485.
14. Nakashima S., Hiraku Y., Tada-Oikawa S. et al. // *J. Biochem (Tokyo).* — 2003. — Vol. 134, № 3. — P. 359–364.
15. Johansson A.C., Steen H., Ollinger K., Roberg K. // *Cell Death Differ.* — 2003. — Vol. 10, № 11. — P. 1253–1259.
16. Demoz M., Castino R., Cesaro P. et al. // *Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 383, № 7–8. — P. 1237–1248.
17. Roberg K., Kagedal K., Ollinger K. // *Am. J. Path.* — 2002. — Vol. 161. — P. 89–96.

18. Wille A., Gerber A., Heimborg A., Reisenauer A., Fetters C., Saftig P., Reinheckel t., Welte T., Buhling F. // *Cathepsin L is involved in cathepsin D processing and regulation of apoptosis in A549 human lung epithelial cells.* — 2004. — Vol. 385, № 7. — P. 665–670.
19. Guicciardi M.E., Deussing J., Miyoshi H. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106, № 9. — P. 1127–1137.
20. Wernerburg N.W., Guicciardi M.E., Bronk S.F., Gores G.J. // *Am. J. Physiol. Gastrointes. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 283, № 4. — P. 947–956.
21. Guicciardi M.E., Miyoshi H., Bronk S.F., Gores G.J. // *Am. J. Path.* — 2001. — Vol. 159. — P. 2045–2054.
22. Foghsgaard L., Wissing D., Mauch D. et al. // *J. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 153, № 5. — P. 999–1010.
23. Zhao X.B., Tian D.Z., Ding Y.J. et al. // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2001. — Vol. 22, № 1. — P. 26–31.
24. Vancompernelle K., Van Herreweghe F., Pynaert G. et al. // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 438. — P. 150–158.
25. Roberts L.R., Adjei P.N., Gores G.J. // *Cell Biochem. Biophys.* — 1999. — Vol. 30, № 1. — P. 71–88.
26. Ishisaka R., Utsumi K., Utsumi T. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2002. — Vol. 66, № 9. — P. 1865–1872.
27. Benchoua A., Braudeau J., Reis A. et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2004. — Vol. 24, № 11. — P. 1272–1279.
28. Schotte P., Van Criekinge W., Van de Craen M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 251, № 1. — P. 379–387.
29. Stoka V., Turk B., Shendel S.L. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, № 5. — P. 3149–3157.
30. Cirman T., Oresic K., Mazovec G.D. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 5. — P. 3578–3587.
31. Reiners J.J. Jr., Caruso J.A., Mathieu P. et al. // *Cell Death Differ.* — 2002. — Vol. 9, № 9. — P. 934–944.
32. Heinrich M., Neumeyer J., Jakob M. et al. // *Ibid.* — 2004. — Vol. 11, № 5. — P. 550–563.
33. Houseweart M.K., Vilaythong A., Yin X.M. et al. // *Ibid.* — 2003. — Vol. 10, № 12. — P. 1329–1335.
34. Bidère N., Lorenzo H.K., Carmona S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 33. — P. 31401–31411.
35. Wu G.S., Saftig P., Peters C., El-Deiry W.S. // *Oncogene.* — 1998 — Vol. 16, № 17. — P. 2177–2183.
36. Bien S., Ritter C.A., Gratz M. et al. // *Mol. Pharmacol.* — 2004 — Vol. 65. — P. 1092–1102.
37. Tardy C., Tyynela J., Hasilic A. et al. // *Cell Death.* — 2003. — Vol. 10, № 9. — P. 190–1100.
38. Broker L.E., Huisman S., Span S.W. et al. // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64, № 1. — P. 27–30.
39. Rousselet N., Milis L., Jean D. et al. // *Ibid.* — 2004. — Vol. 64, № 1. — P. 146–151.
40. Dabrosin C., Johansson A.C., Ollinger K. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2004. — Vol. 85, № 3. — P. 229–238.
41. Jaattela M. // *Exp. Cell Res.* — 1999. — Vol. 248, № 1. — P. 30–43.
42. Nylandsted J., Rohde M., Brand K. et al. // *PNAS.* — 2000. — Vol. 97, № 4. — P. 7871–7876.
43. Nylandsted J., Wick W., Hirt U.A. et al. // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, № 15. — P. 7139–7142.
44. Guicciardi M.E., Leist M., Gores G.J. // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23, № 16. — P. 2881–2890.
45. Gyrd-Hansen M., Nylandsted J., Jaattela M. // *Cell Cycle.* — 2004. — Vol. 3, № 12.
46. Erdal H., Berndtsson M., Castro J. et al. // *PNAS.* — 2005 — Vol. 102, № 1. — P. 192–197.
47. Fehrenbacher N., Gyrd-Hansen M., Poulsen B. et al. // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64, № 15. — P. 5301–5310.

Надходження до редакції 06.06.2005.

Прийнято 30.06.2005.

Адреса для листування:

Бакай Тетяна Станіславівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна