

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Медицинская техника: Учебник для медвузов* / У. А. Байзаков, Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский и др. — Казахстан, Алматы: Білім, 2005. — 405 с.
2. *Медицинская аппаратура. Принципы действия и применения: Учеб. пособие* / Л. С. Годлевский, В. И. Кресюн, А. В. Садлий и др. — Одеса: Нептун-Технология, 2002. — 390 с.
3. *Деякі особливості дистанційного навчання в викладанні медико-біологічних дисциплін* / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, В. А. Голяк, К. І. Степаненко // Мед. освіта. — 2002. — № 2. — С. 25-27.
4. *Перспективи внедрения телемедицинских технологий для лиц пожилого возраста в Одесском регионе* / Л. С. Годлевский, В. В. Дец, К. И. Степаненко и др. // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині. — Одеса, 2004. — С. 48-52.
5. *Godlevsky L. S. Perspectives of informatics technologies with the emphasis on improving life quality of older people in Odessa region* // 2<sup>nd</sup> International Congress for the Third and Fourth Age — Odessa, 2004. — P. 36.
6. *Дитцель Г. Проект G8 «глобальные приложения» в здравоохранении как отправная точка сотрудничества (e-health)* // Клиническая информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 107-112.
7. *Дюк В., Эмануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях*. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.
8. *Майоров О. Ю., Белов Л. Б., Неженский С. А. Информационные системы здравоохранения (госпитальные информационные системы) — дань моде или необходимость* // Клиническая информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 1-13.
9. *Feasibility of remote echocardiography with satellite transmission and real-time interpretation to support medical activities in the austere medical environment* / L. L. Huffer, T. D. Bauch, J. L. Furgerson et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2004. — Vol. 17, N 6. — P. 670-674.
10. *Multi-purpose HealthCare Telemedicine Systems with mobile communication link support* / E. Kyriacou, S. Pavlopoulos, A. Berler et al. // Biomed. Eng. Online. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 7-17.
11. *Telemedicine of the heart: real-time telescreening of echocardiography using satellite telecommunication* / T. Miyashita, M. Takizawa, K. Nakai et al. // Circ. J. — 2003. — Vol. 67, N 6. — P. 562-564.
12. *The attitudes, expectations and needs of elderly people in relation to e-health applications: results from a European survey* / V. N. Stroetmann, T. Husing, L. Kubitschke, K. A. Stroetmann // J. Telem. Telecare. — 2002. — Vol. 8, Suppl. 2. — P. 82-84.

УДК 612.018.2:577.112:612.176

В. П. Пішак, В. М. Гуралюк, Р. Є. Булик

# МОЛЕКУЛЯРНІ ШАПЕРОНИ ЯК АНТИСТРЕСОВІ БІЛКИ І ФАКТОРИ РЕАЛІЗАЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Дія різних стресових факторів (тепловий шок, радіація, гемодинамічні порушення при іммобілізаційному стресі, оксидативний стрес та ін.) зумовлює різноманітні зміни у клітинах, у тому числі структури та функції білків, які активно функціонують у клітині та підтримують її життєдіяльність. Втрата білками структури призводить відповідно до зниження їх активності, агрегації білкових молекул, внаслідок чого порушуються функції самої клітини та виникають різні патологічні процеси, спочатку на клітинному, а потім і на організменому рівнях. Ос-

танніми роками отримано дані, що розкривають молекулярні основи багатьох захворювань, в основі яких лежить неpravильне вкладання новосинтезованих поліпептидних ланцюгів різноманітних білків [14; 23; 25]. Випадкові агрегати є смертельно небезпечними для клітини — такі тяжкі та невиліковні хвороби, як серпоподібно-клітинна анемія, коров'ячий сказ, хвороба Альцгеймера, спричинені саме неприродною агрегацією білків у клітинах та виникненням аномальних білків — пріонів. Коректність вкладання, яка визначає точність реалізації ге-

нетичної інформації, залежить від функціонування особливо-го класу білків — молекулярних шаперонів [18].

Шаперони не тільки відповідають за коректність процесів білкового синтезу на транскрипційному та посттрансляційному рівнях, але й забезпечують доставку попередників білків різних органел у відповідні їм клітинні компартменти, тобто є основним фактором у механізмі контролю якості білків. Встановлено, що при формуванні просторової структури білка *in vivo* поліпептидний ланцюг взаємодіє з шаперонами. Їх функція — за-



безпечити швидке виявлення правильної просторової структури білкової молекули [7; 9; 14; 22]. Особливістю шаперонів є те, що вони ніколи не входять до складу кінцевої білкової структури, а тільки підтримують контроль її якості. Крім вищезазначених функцій, шаперони беруть участь у різних сигнальних шляхах, формуванні стероїдних рецепторів, редукції окиснювального стресу, репарації білкових каналів, модуляції імуноопосередкованого ураження клітин [13; 27; 29]. Виявлено активну роль шаперонів у формуванні стрес-індукованих регуляторних ланцюгів [23; 24].

Активна участь шаперонів у важливих процесах всередині клітини свідчить про те, що ці білки відіграють провідну роль у забезпеченні репарації та деградації, а порушення функціонування цієї «білкової машини» — одна з причин дисфункції та uszkodження органів і тканин [10; 18; 27].

Гідрофобні амінокислотні радикали новосинтезованого пептидного ланцюга, перш ніж упакуватись у вторинну, а потім і третинну структури, можуть взаємодіяти з аналогічними радикалами інших поліпептидних ланцюгів, тобто до закінчення фолдингу можлива агрегація новосинтезованих білкових молекул. Білки-шаперони зв'язуються з активною поверхнею поліпептидів як тільки останні звільняються від рибосоми, блокують їх і активно запобігають агрегації, полегшують правильне вкладання поліпептидного ланцюга [5; 6; 11].

Експериментально доведено, що синтез шаперонів значно зростає, якщо клітина тривалий час перебуває у стресових умовах [12; 21; 25]. Особливо це виражено при дії на організм підвищеної температури. У досліджах на дрозофілах виявлено, що певні білки в їх клітинах синтезуються при підвищенні температури всього на кілька гра-

дусів [23; 24]. Ця родина білків називається білками теплового шоку (БТШ). Відкриття БТШ бере початок із досліджень Ф. Рітоззи (1962) на політених хромосомах слинних залоз личинок дрозофіли. Він виявив, що підвищення температури з 20 до 37 °С призводить до утворення пувів там, де вони не з'являлися за нормальної температури. Так були відкриті гени теплового шоку. Білки теплового шоку — Hsp (від англ. — *heat shock proteins* — білки теплового шоку) є олігомерними білками, які утворюють комплекс з поліпептидним ланцюгом, запобігають його неспецифічній агрегації та деградації під впливом внутрішньоклітинних протеїназ, сприяють правильному фолдингу даного ланцюга. Білки теплового шоку часто позначаються за їх молекулярною масою. Наприклад, родина білків Hsp70 — це шаперони з масою близько 70 кДа. У шаперонів часто є «помічники», або кошаперони. Це також білки, але здебільшого з меншою молекулярною масою. За характером виконуваних цими білками функцій їх можна розділити на дві великі родини — шаперони, або Hsp70, і шапероніни, до яких належать Hsp60 і Hsp10.

Нині БТШ виявлені майже в усіх живих організмах — від бактерій до ссавців. Такі основні родини шаперонів, як Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp100 та їх кошаперони (білки, які допомагають шаперонам здійснювати функцію більш ефективно) у ссавців, бактерій та дріжджів структурно і функціонально дуже схожі між собою. Вони представлені родинними, що складаються з гомологічних за будовою та функціями білків, які відрізняються за характером експресії та розташування в різних компартментах клітини. Наприклад, існують різні представники родини шаперонів Hsp70, що функціонують у цитоплаз-

мі, мітохондріях, хлоропластах та ендоплазматичному ретикулумі [2; 17; 18; 26]. Окремі ділянки в Hsp70 зберігають більше 90 % гомології у бактерій і людини.

Головна функція Hsp70 полягає в утриманні новосинтезованих білків від неспецифічної агрегації та в їх передачі іншому допоміжному білку шапероніну, роль якого — забезпечити оптимальні умови для ефективного згортання. Еукаріотичні шаперони Hsp70 в цитозолі та органелах, особливо в мітохондріях, мають високий ступінь гомології, але розрізняються за фізіологічними функціями [1; 7; 15]. Так, цитозольний Hsp70 у нормі відіграє провідну роль як у корективному фолдингу, так і у «виправленні» або деградації поліпептидів при стресі. Мітохондріальний Hsp70 бере участь як у транслокації попередників білків через мембрану мітохондрій, так і в забезпеченні фолдингу цих білків у мітохондріальному компартменті. Hsp70 також забезпечує АТФ-залежне розкручування поліпептидних ланцюгів, роблячи їх неполярні ділянки доступними для дії протеолітичних ферментів [29]. Присутність Hsp70 необхідна для активації фосфатази, яка шляхом дефосфорилювання пригнічує протеїнкіназу JNK — компонент сигналу стрес-індукованого апоптозу. Отже, Hsp70 є частиною антиапоптозного сигнального шляху [24]. Білки цієї родини зв'язуються з аномальними білковими комплексами (пріонами), від яких потім вивільняються, приєднуючи АТФ. Шаперони Hsp70 допомагають переводити в розчин і повторно згортати неправильно вкладені білки шляхом кількох циклів приєднання та гідролізу АТФ.

Шаперони Hsp90 синтезуються в клітинах конститутивно і у великій кількості, але при стресах їх синтез збільшується. Дослідження на L-клі-



тинах мишей і культурах клітин печінки щурів дозволяють припустити, що БТШ у них є фосфопротеїн з молекулярною масою 90–92 кДа, він також виконує функцію рецептора глюкокортикоїдів [21; 28].

До шаперонів належить також убіквінтин — білок, приєднання якого до N-кінця поліпептиду робить цей поліпептид мішенню для зруйнування протеазами. Це «мітка смерті» для білків, за її допомогою відбувається вибраковування ушкоджених, недобудованих та функціонально неактивних поліпептидів. Асоційований з убіквінтином білок в протеосомах руйнується. Цікаво, що поява таких ушкоджених і недобудованих білків у клітинах є сигналом для синтезу БТШ навіть при нормальній температурі [3; 6].

Ще однією родиною еволюційно консервативних білків, які виконують функцію молекулярних шаперонів і виявлені майже в усіх організмах, є циклофіліни [2; 4]. Цим білкам властива пептидилпролізізомеразна активність, яка необхідна для згортання білків *in vivo*. Наприклад, мітохондріальний циклофілін є інтегральною частиною комплексу мітохондріальних переносників, який вважають ключовим компонентом у механізмах клітинної смерті. Нещодавно було доведено, що експресія деяких циклофілінів підвищується при різних стресових впливах. Цій групі білків відводиться важлива роль у процесах апоптозу і некрозу клітин [3; 16].

Аномальні білки — пріони — є в будь-якій клітині, але при деяких впливах, наприклад, при підвищенні температури, їх кількість у клітині різко зростає і відповідно виникає необхідність у великій кількості БТШ [20]. Це забезпечується активацією транскрипції певних генів теплового шоку. Їх синтез значно зростає і у відповідь на інші стресові

фактори, зокрема на дію токсичних речовин, гіпоксію, окиснювальний стрес. Тому БТШ ще називають стресовими білками, через те що вони допомагають клітині реагувати на стрес-індуковані зміни і залучати відповідні природні механізми захисту та відновлення рівноваги шляхом експресії певних генів [19; 20].

Синтез БТШ — стресова програма, яка включається при підвищенні температури на 1–2 °C вище норми. Необхідно відмітити, що індукція синтезу окремих представників Hsp може відрізнитися за температурою нагрівання та її тривалістю. Таким чином, розрізняють ранні та пізні БТШ. Відповідь на тепловий шок або інший стресовий фактор у клітинах еукаріотів полягає в активації транскрипції всіх генів, які індукуються стресом, і здійснюється спеціальним транскрипційним фактором (фактор теплового шоку HSF) [23; 25]. У клітинах, які не піддавалися стресу, HSF присутній і в цитоплазмі, і в ядрі у вигляді мономерної форми, що зв'язана з Hsp70 і не має ДНК-зв'язувальної активності. У відповідь на тепловий шок або інший стрес Hsp70 відщеплюється від HSF і починає вкладати денатуровані білки. HSF збирається в тримери, у нього з'являється ДНК-зв'язувальна активність, він акумулюється в ядрі і зв'язується з промотором [5; 8; 24]. При цьому транскрипція шаперонів у клітині зростає у багато разів. Після того як дія стресового фактора припинилася, Hsp70, що звільнився, знову приєднується до HSF, який при цьому втрачає ДНК-зв'язувальну активність, і клітина повертає втрачену рівновагу. Аналогічні процеси відбуваються в клітині і при інших видах стресу. Тепловий шок викликає репрограмування не тільки геному, а і рибосом — розпад полісом, які синтезують білки, типові для нор-

мальних умов існування, і формування полісом, що синтезують БТШ. Таке стрімке включення синтезу БТШ не тільки на транскрипційному, а й на трансляційному рівнях досягається внаслідок багатьох процесів. Тепловий шок викликає зміни в мРНК, які були синтезовані в клітині до шоку, відбувається модифікація білкових факторів трансляції та рибосомних білків. Крім того, мРНК БТШ відрізняються від мРНК звичайних білків. Все це зумовлює послаблення, а потім і припинення синтезу звичайних білків у клітинах і переключення апарату білкового синтезу на синтез БТШ. Отже, БТШ виявляють у клітинах вже через 15 хв після початку стресової стимуляції, їх синтез активується, досягаючи максимуму за 2–4 год теплового шоку, а потім починає гальмуватися. Таким чином, активація при стресах є важливою властивістю шаперонів. Якщо ж шаперонів не вистачає для вкладання всіх ушкоджених (денатурованих) білків, то ренатурація здійснюється неправильно і білки зазнаватимуть деградації за допомогою протеаз [8; 11; 12]. Це призводить до порушення нормального функціонування, а в подальшому і до загибелі клітини.

Включення генів БТШ при високій температурі визначається регуляторними елементами генів білків теплового шоку, тобто специфічними нуклеотидними послідовностями ДНК у промоторній зоні цих генів. Регуляторні елементи включають гени БТШ після взаємодії зі специфічними регуляторними білками — факторами транскрипції, або трансфакторами, цих генів. Ці фактори присутні в цитоплазмі за нормальних фізіологічних умов. Тепловий шок викликає їх модифікацію, наприклад, підвищується їх фосфорилування, після чого вони набувають здатності взаємодіяти з



регуляторними елементами генів БТШ і тим самим включати активність цих генів [2; 13; 19].

Після закінчення теплового шоку синтез Hsp припиняється і відновлюється синтез білків, характерних для клітини в нормальних температурних умовах. При цьому мРНК БТШ швидко руйнуються в клітинах за нормальної температури, водночас самі білки можуть зберігатися значно довше, забезпечуючи підвищення стійкості клітин до нагрівання.

Переконливі докази захисної ролі БТШ при нагріванні отримано на клітинах сполучної тканини щурів — фібробластах. У клітини вводили антитіла до Hsp70. Це призводило до загибелі клітин при тепловому шоку внаслідок того, що антитіла при взаємодії з Hsp70 порушували їх функцію в умовах шоку. Антитіла перешкоджали проникненню Hsp70 в ядро, де ці білки накопичуються під час шоку, утворюють комплекси з хроматином, а в ядрі — з попередниками рибосом, які вони захищають від незворотних стресових теплових ушкоджень. За нормальної температури антитіла до Hsp70 не викликали загибелі клітин. Отримані дані підкреслюють важливість функції Hsp70 в ядрі для термостійкості клітин [15; 23].

Найбільш вивченою системою, що відповідає за рефолдинг білків у стресових умовах є шаперонна система GroEL/GroES, яка присутня в усіх бактеріальних клітинах, а також мітохондріях і хлоропластах еукаріотів [4; 7]. Шаперони GroEL належать до білків теплового шоку Hsp60, тобто мають масу близько 60 кДа. Маса кошаперона GroES істотно менша — 10 кДа. Нерідко білки Hsp60 називають не шаперонами, а шаперонінами.

Система GroEL/GroES цікава тим, що її білки формують

унікальний комплекс. Hsp60 побудована з 14 субодиниць, що утворюють два семичленних кільця, які лежать одне під одним. У центрі побудованого таким чином циліндра є порожнина — канал, в якому відбувається згортання поліпептидного ланцюга, що перейшов на шаперонін із шаперона Hsp70. Маленький шаперонін Hsp10 також утворює олігомерну структуру — кільце з семи субодиниць, здатне, як «кришечка», прикривати вхід у канал молекули шапероніна після того, як туди потрапляє поліпептидний ланцюг [5; 9; 11].

Заслуговує на увагу і той факт, що зв'язування «кришечки» змінює конфігурацію білка GroEL. У відкритому каналі конфігурація така, що на внутрішній поверхні порожнини переважають гідрофобні радикали. У закритому ж каналі внутрішня поверхня є гідрофільною через переорієнтацію відповідних радикалів. Ці зміни конфігурації енергетично забезпечуються гідролізом АТФ. І для дисоціації «кришечки», і для її зв'язування має відбутися розпад 7 молекул АТФ. Каталізують цей процес самі субодиниці білка GroEL — по 1 молекулі АТФ на субодиницю за кожний акт дисоціації або зв'язування Hsp10 і супровідної зміни конформації.

Потрапляючи в центральний канал молекули шапероніна, одиничний поліпептидний ланцюг опиняється повністю ізольованим і отримує можливість реалізувати повільні стадії згортання з дуже високим виходом нативного білка. Зв'язування розгорнутого білка з шапероніном та його відщеплення регулюються АТФ-азною активністю шапероніну. У зв'язуванні білка, що згортається, який знаходиться в стані «розплавленої» глобули, може брати участь кожна з 14 субодиниць олігомерної молекули шапероніна. Кількість

місць зв'язування залежить від стадії згортання: що ближча структура до нативної, то менше ділянок, які «розпізнаються» шапероніном. Роль маленького шапероніна Hsp10, якого ще називають кошапероніном, що закриває вхід у центральний канал, полягає в запобіганні «передчасному» виходу в зовнішнє середовище білка, який не завершив кінцевого згортання в нативну структуру [7; 30].

У цьому і полягає ключова роль даної системи: вона просто ізолює білок, який згортається, попередньо виправивши в ньому «неправильні» взаємодії, а потім дає йому можливість самому знайти оптимальну просторову структуру [17; 18].

Через 15–20 с відбувається подальший гідроліз АТФ — Hsp10 дисоціює і канал шаперона знову стає гідрофобним. Білок, який вже встиг набути нативної конформації, тобто став на поверхні гідрофільним, не прилипає до стінок порожнини і дифундує із неї. Таким чином, відбувається забезпечення шаперонною системою фолдингу новосинтезованих білків або рефолдингу денатурованих при дії стресових факторів.

Дана модель дає лише загальну уяву про механізм функціонування шаперонінів. Вона базується на вивченні білків, ізольованих з мітохондрій або бактеріальних клітин. Нещодавно виявлено, що цитоплазматичний шаперонін клітин еукаріотів досить суттєво відрізняється за своїми властивостями: він побудований з неоднакових субодиниць і не взаємодіє з кошапероніном [7; 22]. Мабуть, загальні принципи функціонування, які встановлені для Hsp60, поширюються і на цей шаперонін, але конкретні механізми, що залучені в регуляцію ефективності згортання білків у різних компартментах клітини, можуть суттєво відрізнитися.



Шаперони беруть участь і в сприйнятті сигналу від стероїдних гормонів.

Рецептори стероїдних гормонів знаходяться в цитоплазмі у складі великих білкових комплексів шаперонів, які включають білок теплового шоку 90 (Hsp90) та імунофілін Hsp56. Ці цитоплазматичні комплекси підтримують неактивну, але зручну для зв'язування ліганда конформацію рецепторів. Зв'язування стероїдного гормону з рецептором призводить до дисоціації білків теплового шоку та завершення фолдингу рецептора. Після цього гормон-рецепторний комплекс транспортується в ядро, де зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК у промоторних ділянках специфічних генів. Ділянка ДНК-мішені, яка зв'язується з рецептором, називається елементом гормональної відповіді й ідентична для всіх стероїдних рецепторів [7; 10; 24].

Інший приклад — рецептори до естрогенів і гормонів щитоподібної залози. Ці білки-рецептори також зв'язані з шаперонами, але вони здатні зв'язуватися з відповідними елементами гормональної відповіді навіть у неактивному стані. Такі незв'язані з лігандом рецептори діють як репресори гена. При зв'язуванні гормону з лігандзв'язувальним доменом рецептора, шаперони дисоціюють, відбуваються алостеричні зміни структури рецептора, які призводять до активації гена [7; 10].

### Висновок

Накопичена до теперішнього часу інформація дозволяє зробити висновок, що визначну роль у молекулярних механізмах регуляції швидкості та ефективності згортання поліпептидного ланцюга відіграють білок-білкові взаємодії. Вони реалізуються, перш за все, між поверхневими ділянками поліпептиду та спеціальними біл-

ками — шаперонами, основними функціями яких є попередження неспецифічної агрегації новосинтезованих і денатурованих білків внаслідок їх стресу, а також забезпечення їх транспорту в ті внутрішньоклітинні компартменти, в яких вони функціонують. Здатність шаперонів і шаперонінів розпізнавати негативні ділянки структури білків лежить в основі тонкого механізму, який забезпечує надзвичайно високу ефективність згортання.

Не викликає сумніву важлива роль білок-білкових взаємодій, які виникають між окремими білками-шаперонами. Швидше за все, клітина має в своєму розпорядженні високоорганізовані ансамблі білків, що діють узгоджено. До складу таких ансамблів, які ймовірно утворюються в цитозолі еукаріотичної клітини, входять, окрім Hsp70, шаперони й інших типів (наприклад, Hsp90 і зв'язані з ним низькомолекулярні шаперони, які не потребують АТФ для свого функціонування), ферменти, що прискорюють процес згортання, а також низка інших білків, функція яких поки що залишається невідомою. Розшифровка молекулярних механізмів функціонування таких «машин згортання» — одна з актуальних сучасних наукових проблем.

Стресові білки синтезуються в клітинах всіх живих організмів у відповідь на різноманітні екстремальні фактори: анаеробіоз, окиснювальний стрес, підвищення й зниження температури, зневоднення, високі концентрації солей, дія важких металів, ультрафіолетове випромінювання. Кожен з перелічених стресів викликає синтез специфічних для нього молекулярних шаперонів.

Отже, при дії стресових факторів на клітину шаперони не тільки захищають її шляхом забезпечення рефолдингу білків, денатурованих дією стресу, а й опосередковано пригнічують протеїназу JNK,

яка викликає стрес-індукований апоптоз. Це свідчить про велику значущість шаперонів, або білків теплового шоку, в реалізації механізмів захисту клітини від шкідливої дії стресу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гулевский А. К. и соавт. Изменения в спектре белков личинок *Tenebrio molitor* во время холодной акклимации // Пробл. криобиол. — 1995. — № 4. — С. 29-32.
2. Гулевский А. К., Релина Л. И. Молекулярные шапероны и холодостойкая адаптация организмов // Пробл. криобиол. — 2003. — № 1. — С. 26-36.
3. Евстигнеева З. Г., Соловьева Н. А. Сидельникова Л. И. Структура и функции шаперонов и шаперонинов // Прикладная биохим. и микробиол. — 2001. — Т. 37, № 1. — С. 5-18.
4. Иванюшина В. А. Молекулярные шапероны: новые белки — новые функции // Молекул. биол. — 1991. — Т. 25. — С. 869-882.
5. Корнелюк А. И. Белковая инженерия // Биополимеры и клетка. — 2001. — Т. 17, № 6. — С. 459-466.
6. Влияние ADP и GroES на взаимодействие молекулярного шаперонина GroEL с ненативным лизоцимом / Н. Ю. Марченко, В. В. Марченков и др. // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 3 — С. 88-94.
7. Мушамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярная биология. — М.: МИА, 2003. — 535 с.
8. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. — В 2-х томах. — М.: Мир, 1998.
9. Степанов В. М. Молекулярная биология. Структуры и функции белков. — М.: Высш. шк., 1996. — 335 с.
10. Фаллер Д. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. — М.: Бином, 2003. — 268 с.
11. Финкельштейн А. В. Введение в физику белка: Курс лекций. — 1999–2000.
12. Agard D. A. To fold or not to fold... // Science. — 1993. — Vol. 260. — P. 1903-1904.
13. *Escherichia coli* CspA-family RNA chaperones are transcription antiterminators / W. Bae, B. Xia., M. Inouye, K. Severinov // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — № 5. — P. 7784-7789.
14. Benjamin I. J., McMillan D. R. Stress (Heart shock) proteins. Mole-



cular chaperons in cardiovascular biology and disease // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 83. — P. 117-132.

15. *Glover J. R., Lindquist S.* Hsp104, Hsp70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins // *Cell.* — 1998. — N 94. — P. 73-82.

16. *Graumann P. et al.* A family of cold shock proteins in *Bacillus subtilis* is essential for cellular growth and for efficient protein synthesis at optimal and low temperatures // *Mol. Microbiol.* — 1997. — Vol. 25. — P. 741-756.

17. *Hamilton T. G., Noriss T. B. et al.* Cer1p function as a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum of *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5298-5307.

18. *Hartl F. U.* Molecular chaperons in cellular protein folding // *Nature.* — 1999. — Vol. 381. — P. 571-580.

19. *Hoffman G. E. et al.* Heat-shock protein expression is absent in the antarctic fish *Trematomus bernacchii* //

*J. Exp. Biol.* — 2000. — Vol. 203. — P. 2331-2339.

20. *Kushnirov V. V., Kryndushkin D. S. et al.* Chaperones that cure yeast artificial [Psi<sup>+</sup>] and their prion-specific effects // *Curr. Biol.* — 2000. — N 10. — P. 1443-1446.

21. *Li Q. B., Haskell D. W. et al.* Coordinate and noncoordinate expression of the stress 70 family and other molecular chaperones at high and low temperature in spinach and tomato // *Plant. Mol. Biol.* — 1999. — N 39. — P. 21-34.

22. *Liang P., MacRae T. H.* Molecular chaperones and the cytoskeleton // *J. Cell. Sci.* — 1997. — N 110. — P. 1431-1440.

23. *Lindquist S., Craig E. A.* The heat-shock proteins // *Ann. Rev. Chet.* — 1998. — Vol. 22. — P. 631-672.

24. *Morimoto R. I.* Cells in stress: transcription activation of heat shock genes // *Science.* — 1993. — N 259. — P. 1409-1410.

25. *Morimoto R. I. et al.* Progress and perspectives on the biology of heat shock proteins and molecular chaperons // *The biology of heat*

shock proteins and molecular chaperons. — N. Y.: Cold Spring Harbor press, 1994. — P. 408.

26. *Protein folding.* The Royal Society. — Ed. by C. M. Dobson and A. R. Fersht. — Cambridge, 1995.

27. *Radford N. B. et al.* Cardioprotective effects of 70-kDa heat shock protein in transgenic mice // *PNAS.* — 1996. — Vol. 93. — P. 2339-2342.

28. *Tsutsaeva A. A., Lamb R. J. et al.* Effect of cold exposure on survival and stress protein expression of *Drosophila melanogaster* at different developmental stages // *Cryo Letters.* — 2001. — Vol. 22. — P. 145-150.

29. *Wickner S., Maurizi M. R.* Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding and degrading proteins. — *Science.* — 1999. — N 286. — P. 1888-1893.

30. *Wouters J. A. et al.* The role of cold-shock proteins in low-temperature adaptation of food-related bacteria // *Syst. Appl. Microbiol.* — 2000. — Vol. 23. — P. 165-173.

Передплачуйте  
і читайте

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

