

## ПРОГРАММИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ КАРДИОМИОЦИТОВ

Бухарский медицинский институт Ассистент кафедры «Внутренние болезни»  
**Зиёдуллаев Максуд Максмулович.**

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Считается, что потеря сердечных миоцитов в результате апоптоза способствует постоянному снижению функции желудочков при сердечной недостаточности. Сердечные миоциты окончательно дифференцируются и не замещаются после потери. При меньшем количестве миоцитов снижается способность миокарда поддерживать сократительную функцию. Апоптоз вовлечен в гибель сердечных миоцитов при кардиомиопатии (65, 79), ишемии-реперфузии миокарда (28, 68, 74) и застойной сердечной недостаточности (30, 64). Хотя в нашем понимании гибели клеток достигнут огромный прогресс, физиологические и биохимические факторы, которые приводят к потере кардиомиоцитов при различных заболеваниях сердца, остаются неясными. Однако лучшее понимание процесса апоптоза в миокарде явно важно, поскольку оно может привести к выявлению новых терапевтических стратегий.

### АПОПТОТИЧЕСКИЕ ПУТИ

Апоптоз — это строго регулируемая энергозависимая программа самоубийства, при которой клетка активирует сигнальный каскад, который приводит к гибели клеток, не вызывая воспалительной реакции. Апоптоз опосредован двумя различными эволюционно консервативными путями: внешним и внутренним путями гибели клеток (20). Внешний путь активируется, когда лиганды смерти, такие как лиганд Fas или TNF-, связываются со своими родственными рецепторами на плазматической мембране. Это вызывает гомотримеризацию рецептора и вовлечение специфических адаптерных белков, таких как Fas-ассоциированный домен смерти и прокаспазы-8, в сигнальный комплекс, индуцирующий смерть. Это, в свою очередь, приводит к активации инициатора каспазы-8, которая впоследствии активирует эффекторные каспазы (3, 60). Напротив, во внутреннем пути митохондрии играют центральную роль в интеграции и выполнении широкого спектра сигналов апоптоза, включая потерю факторов роста, гипоксию, окислительный стресс и повреждение ДНК. Митохондрии обеспечивают энергию, необходимую для выполнения программы апоптоза и высвобождения проапоптотических белков, таких как цитохром c, эндонуклеаза G и фактор, индуцирующий апоптоз. Высвобождение цитохрома c приводит к опосредованной апоптотическим фактором активации протеазы (Araf-1) активации инициатора каспазы-9, которая, в свою очередь, активирует эффекторные каспазы (99). Таким образом, внешний и внутренний пути имеют разные инициаторные каспазы, но сходятся на уровне эффекторных каспаз. Эндонуклеаза G и фактор, индуцирующий апоптоз, перемещаются из митохондрий в ядро во время апоптоза и способны индуцировать фрагментацию ДНК независимо от каспаз (53, 80).

## ЧЛЕНЫ СЕМЬИ BCL-2

Внутренний путь апоптоза регулируется членами семейства Bcl-2 (рис. 1). Это семейство состоит из про- и антиапоптотических белков, которые имеют до четырех общих консервативных областей, известных как домены гомологии Bcl-2 (BH) (1). Антиапоптотические члены, такие как Bcl-2 и Bcl-XL, содержат все четыре подтипа доменов BH и способствуют выживанию клеток путем ингибирования функции проапоптотических белков Bcl-2. Сообщалось, что антиапоптотические белки Bcl-2 защищают клетки от многих различных апоптотических стимулов и важны для выживания клеток (58, 62, 69, 86). Интересно, что в некоторых обстоятельствах Bcl-2 и Bcl-XL являются мишенями каспаз, и расщепление этих белков превращает их из про-выживательных в проапоптотические молекулы, которые способны индуцировать высвобождение цитохрома *c* из митохондрий (13, 16). Проапоптотические члены можно разделить на два структурно различных подсемейства. Они структурно подобны антиапоптотическим белкам (1, 81). 2) Белки «только BH3», которые включают Bnip3, Nix/Bnip3L, Bid, Noxa, Puma и Bad, имеют общий только домен BH3 и структурно разнообразны (39). Большинство членов семейства Bcl-2 содержат трансмембранный домен на COOH-конце, что важно для их нацеливания на внутриклеточные мембраны. Анти- и проапоптотические белки Bcl-2, митохондрии и ядерная оболочка (24, 26, 54, 97). Белки, содержащие только BH3, действуют как сенсоры сигналов смерти в клетке и играют важную роль в передаче сигналов из цитозоля в митохондрии. У млекопитающих идентифицировано 10 различных белков, содержащих только BH3, которые различаются по характеру экспрессии и способу активации. Их проапоптотическая активность регулируется транскрипцией и/или посттрансляционной модификацией, и они избирательно отвечают на специфические сигналы смерти в путях, которые они контролируют (рис. 2). Например, Noxa и Puma находятся под контролем транскрипции, опосредованной p53, активируя внутренний путь, включая стауроспорин, УФ-свет и лишение фактора роста (90). Клетки, лишенные только Bax или Bak, не были устойчивы к этим стимулам, что указывает на функциональное дублирование между Bax и Bak. Более того, эти клетки были полностью устойчивы к высвобождению цитохрома *c* и апоптозу, индуцированному tBid (90). Аналогично, верэкспрессия Bim или Bad не смогла вызвать апоптоз в этих клетках, тогда как экспрессия Bax восстанавливала восприимчивость клеток к Bim и Bad (98). В нормальных условиях Bax локализуется в цитозоле, но в ответ на стимулы смерти Bax претерпевает конформационные изменения, которые запускают его транслокацию и встраивание во внешнюю митохондриальную мембрану. Это приводит к пермеабиллизации внешней митохондриальной мембраны и высвобождению проапоптотических белков. Неясно, как Bax сохраняется в неактивном состоянии в цитозоле и что контролирует конформационные изменения Bax в ответ на стресс. Однако сообщалось, что функция Bax напрямую ингибируется Bcl-XL и Mcl-1 доменом рекрутирования ассоциации каспаз (33, 63), гуманин (31), Ku70. (75) и белок теплового шока 60 (32). Напротив, Bak всегда локализуется в митохондриях как интегральный мембранный белок и, как сообщается, поддерживается в неактивной конформации антиапоптотическими белками семейства Bcl-2 (92) или потенциал-зависимым анионным каналом 2 типа (VDAC) (14). Митохондрии — это динамические органеллы, которые постоянно подвергаются делению и слиянию, чтобы адаптироваться к изменяющимся условиям клетки. В нескольких недавних исследованиях сообщалось, что морфология митохондрий изменяется во время апоптоза, что приводит к образованию небольших круглых

митохондриальных фрагментов (23, 43, 46). Сообщалось, что проапоптотические белки Bcl-2 опосредуют апоптоз через путь деления митохондрий. Карбовский и др. (46) сообщили, что Bax колокализуется с dynamin-родственным белком-1 (Drp-1), который участвует в расщеплении митохондрий, в определенных очагах на митохондриальной мембране в начале апоптоза. Что еще более важно, доминантно-негативная форма Drp-1 ингибировала фрагментацию и апоптоз, но не транслокацию Bax в очаги в ответ на лечение стауроспорином. У *Caenorhabditiselegans* опосредованная Drp-1 фрагментация митохондрий индуцировалась белком EGL-1, содержащим только ВНЗ, во время апоптоза развития (43), а сверхэкспрессия белков, содержащих только ВНЗ, Bnip3 и Bik, как сообщалось, индуцировала фрагментацию в клетках млекопитающих (26, 34). Появляется новая роль белков семейства Bcl-2 в качестве регуляторов митохондриальной энергетики. Например, во время ишемии, когда митохондриальный транспорт электронов и выработка митохондриального АТФ подавляются из-за недостатка кислорода, F1F0-АТФазы работают в обратном направлении и выкачивают протоны из матрикса, в то время как гликолитический АТФ расходуется и активируется в ответ на воздействие ДНК. урон (61, 67). Bnip3 активируется в ответ на гипоксию посредством индуцируемой гипоксией фактор-1-зависимой транскрипции (6, 71) и, как сообщается, активируется в кислых условиях (48). Фосфорилированный Bad секвестрируется белками 14-3-3 в нормальных условиях, а лишение фактора роста приводит к дефосфорилированию и активации Bad (88, 94). Сообщается, что Bim контролирует целостность цитоскелета в некоторых типах клеток и связывается с сетью микротрубочек. Нарушение функции микротрубочек приводит к высвобождению Bim и активации апоптоза (70). Bid подвергается протеолитическому расщеплению каспазой-8, гранзимом В или кальпаином, а укороченный высвобождению проапоптотических факторов (10, 52, 55, 56). Белки, содержащие только ВНЗ, инициируют гибель клеток посредством активации Bax и Bak. Исследования с использованием клеток, полученных от нокаутных мышей, у которых отсутствуют как Bax, так и Bak, продемонстрировали, что Bax и Bak необходимы для инициации гибели клеток по внутреннему пути. Например, клетки, лишенные как Bax, так и Bak, полностью устойчивы к апоптотическим стимулам, которые пытаются восстановить потенциал митохондриальной мембраны (73). Было продемонстрировано, что Bcl-2 снижает скорость потребления АТФ во время ишемии путем ингибирования F1F0-АТФазы (42). Более того, сообщалось, что белок Bad, содержащий только ВНЗ, существует в митохондриальном комплексе, который включает глюкокиназу. Клетки печени мышей с нокаутом Bad лишены этого комплекса и демонстрируют снижение митохондриального дыхания с глюкозой в качестве субстрата, что указывает на то, что Bad играет роль в регуляции активности глюкокиназы (19). Транспорт адениновых нуклеотидов через митохондриальные мембраны является важной частью процесса митохондриальной энергетики. VDAC вместе с транслокатором адениновых нуклеотидов сообщается, модулируют активность VDAC и ANT. Было обнаружено, что сверхэкспрессия Bcl-2 или Bcl-XL поддерживает обмен АТРАDP и митохондриальное дыхание во время депривации факторов роста (84), указывая тем самым, что Bcl-2 и Bcl-XL функционируют, способствуя открытой конформации VDAC. Напротив, сообщалось, что Bcl-2 ингибирует активность ANT и способствует закрытию VDAC, тогда как Bax усиливает открытие VDAC (4, 78). В другом исследовании сообщалось, что tBid индуцировал закрытие VDAC, тогда как Bax не имел никакого эффекта (72). Очевидно, что функция белков Bcl-2 в транспорте

АТФ/АДФ противоречива, и необходимы дальнейшие исследования для определения роли белков Bcl-2 в митохондриальной энергетике.

### **РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА**

Как именно белки семейства Bcl-2 регулируют апоптоз, до сих пор неясно, но в литературе появились по крайней мере три различные модели регуляции. В первой модели проапоптотические Bax и Bak поддерживаются в неактивной конформации за счет прямых взаимодействий с одним или двумя различными антиапоптотическими белками Bcl-2. В ответ на апоптотический стимул белки, содержащие только BH3, связываются с антиапоптотическими белками Bcl-2 и нейтрализуют их, тем самым высвобождая Bax и Bak (фиг. 3А). Сообщалось, что сверхэкспрессия Bcl-2 или Bcl-XL предотвращает транслокацию и активацию Bax (22, 85, 95), а Bak секвестрируется Bcl-XL и Mcl-1 в митохондриях в нормальных условиях (92). Кроме того, сообщалось, что некоторые белки, содержащие только BH3, избирательно связываются со специфическими антиапоптотическими членами семейства Bcl-2. Например, сообщалось, что Bad взаимодействует с Bcl-2 и Bcl-XL, но не с Mcl-1, тогда как Noxa связывается с Mcl-1, но не с Bcl-2 и Bcl-XL (9). Это указывает на то, что, в зависимости от стимула смерти, может потребоваться активация более чем одного белка, содержащего только BH3, для высвобождения проапоптотического белка для инициации апоптоза, что позволяет жестко контролировать апоптоз. Это было продемонстрировано Уиллисом и др. (92), которые обнаружили, что высвобождение Bak из Bcl-XL и Mcl-1 и его последующая активация требуют сверхэкспрессии Bad и Noxa; Bad и Noxa не оказывали никакого эффекта, когда любой из них применялся отдельно. Напротив, сверхэкспрессия Puma, которая, как сообщается, имеет одинаково высокое сродство ко всем антиапоптотическим белкам Bcl-2, была достаточной, чтобы вызвать Bak-опосредованную гибель клеток. Альтернативно было показано, что некоторые белки, содержащие только BH3, могут взаимодействовать с проапоптотическими белками и запускать апоптоз путем связывания непосредственно с Bax и Bak (фиг. 3В). Сообщалось, что tBid и Vim могут напрямую взаимодействовать с Bax (8, 36). Более того, tBid, а также пептиды, соответствующие доменам взаимодействовали с Bax, были неэффективны в активации апоптоза (8, 89), что позволяет предположить, что прямое взаимодействие между tBid и Bax необходимо для активации Bax и индукции апоптоза. Интересно, что визуализация флуоресцентно меченных Bax и tBid показала, что эти белки не колокализуются во время апоптоза. Bax связывается с отдельными кластерами на митохондриях во время апоптоза, тогда как tBid ограничивает митохондриальную мембрану (66). Таким образом, эти исследования показывают, что, хотя для активации Bax может потребоваться прямое взаимодействие между tBid и Bax, это взаимодействие происходит временно, и как только Bax активируется, tBid высвобождается. Наконец, недавние данные свидетельствуют о том, что антиапоптотические члены семейства Bcl-2 секвестрируют BH3-белки, предотвращая активацию проапоптотических Bax и Bak (Рис. 3С). В конце концов, активированный белок, содержащий только BH3, преодолевает антиапоптотический белок Bcl-2, тем самым запуская процесс смерти путем прямой активации митохондриях, необходимого для активации Bax/Bak. Эта модель подтверждается исследованием Cheng et al. (15), которые обнаружили, что Bcl-2 или Bcl-XL могут изолировать поступающие только BH3-белки, такие как tBid и Bad, в стабильный комплекс в митохондриях, предотвращая активацию Bax и Bak. Более того, обнаружено, что Vim тесно связан с Mcl-1 в жизнеспособных клетках миеломы (27), а Mcl-1 эффективно ингибирует опосредованное Vim

высвобождение митохондриального цитохрома *c* (35). Взаимодействие между *Bim* и *Mcl-1* нарушается при индуцировании апоптоза (27). Аналогично, недавно сообщалось, что *Mcl-1* взаимодействует с *tBid*, ингибируя высвобождение цитохрома *c* (17). Очевидно, что эти исследования демонстрируют, что белки *Bcl-2*, вероятно, регулируются множеством механизмов, которые могут различаться в зависимости от типа клеток или внутри одной и той же клетки, реагируя на разные стимулы. (49, 50). Мутировавший *Bax*, неспособный связываться с *tBid*, не опосредовал гибель клеток, вызванную *tBid* (8), а мутанты *Bid*, которые не взаимодействовали с *Bax*, были неэффективны в активации апоптоза (8, 89), что позволяет предположить, что прямое взаимодействие между *tBid* и *Bax* необходимо для активации *Bax* и индукции апоптоза. Интересно, что визуализация флуоресцентно меченных *Bax* и *tBid* показала, что эти белки не колокализуются во время апоптоза. *Bax* связывается с отдельными кластерами на митохондриях во время апоптоза, тогда как *tBid* ограничивает митохондриальную мембрану (66). Таким образом, эти исследования показывают, что, хотя для активации *Bax* может потребоваться прямое взаимодействие между *tBid* и *Bax*, это взаимодействие происходит временно, и как только *Bax* активируется, *tBid* высвобождается. Наконец, недавние данные свидетельствуют о том, что антиапоптотические члены семейства *Bcl-2* секвестрируют белки, содержащие только ВНЗ, предотвращая активацию проапоптотических *Bax* и *Bak* (Рис. 3С). В конце концов, активированный белок, содержащий только ВНЗ, преодолевает антиапоптотический белок *Bcl-2*, тем самым запуская процесс смерти путем прямой активации *Bax/Bak* или, возможно, активации какого-либо другого неизвестного фактора в цитозоле или митохондриях, необходимого для активации *Bax/Bak*. Эта модель подтверждается исследованием Cheng et al. (15), которые обнаружили, что *Bcl-2* или *Bcl-XL* могут изолировать поступающие только ВНЗ-белки, такие как *tBid* и *Bad*, в стабильный комплекс в митохондриях, предотвращая активацию *Bax* и *Bak*. Более того, обнаружено, что *Bim* тесно связан с *Mcl-1* в жизнеспособных клетках миеломы (27), а *Mcl-1* эффективно ингибирует опосредованное *Bim* высвобождение митохондриального цитохрома *c* (35). Взаимодействие между *Bim* и *Mcl-1* нарушается при индуцировании апоптоза (27). Аналогичным образом, недавно сообщалось, что *Mcl-1* взаимодействует с *tBid*, ингибируя высвобождение цитохрома *c* (17). Очевидно, что эти исследования демонстрируют, что белки *Bcl-2*, вероятно, регулируются множеством механизмов, которые могут различаться в зависимости от типа клеток или внутри одной и той же клетки, реагируя на разные стимулы.

### **РОЛЬ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА BCL-2 В МИОКАРДЕ**

Становится очевидным, что белки семейства *Bcl-2* играют центральную роль в регуляции апоптоза сердечно-сосудистой системы. Про- и антиапоптотические белки *Bcl-2* экспрессируются в миокарде во время развития и в сердце взрослых. Было показано, что в сердце человека соотношение про- и антиапоптотических белков *Bcl-2* смещается в сторону проапоптотического при различных патологических процессах, таких как инфаркт миокарда, дилатационная кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца (2, 21, 51). Антиапоптотические белки *Bcl-2* обладают терапевтическим потенциалом при заболеваниях сердца, поскольку было показано, что они защищают клетки миокарда от различных стрессов. Было показано, что *Bcl-2* блокирует р53-опосредованный апоптоз в сердечных миоцитах (47), увеличивает порог кальция для открытия переходных пор проницаемости в митохондриях сердца (96) и ингибирует апоптоз, индуцированный гипоксией-реоксигенацией, в изолированных взрослых сердечных миоцитах (45). Более того, трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие *Bcl-2* в сердце, имели меньше апоптотических клеток, уменьшали размер инфаркта, улучшали восстановление сердечной функции после ишемии-реперфузии (5,

12, 42) и ослабляли фенотип на животной модели кардиомиопатии (91). Следствием ишемии является ингибирование транспорта электронов и образования митохондриальной АТФ, а АТФ (73, 87). Интересно, что Имахаши и др. (41) сообщили, что трансгенные мыши, сверхэкспрессирующие Bcl-2 в сердце, демонстрируют снижение скорости снижения АТФ во время ишемии, а также снижение закисления, что позволяет предположить, что Bcl-2 может обеспечивать защиту миокарда путем ингибирования потребления гликолитически генерируемого АТФ с помощью F1F0-АТФазы. . Повышенная экспрессия Bcl-XL за счет переноса аденовирусного гена или перфузии сердца пептидом ВН4, полученным из Bcl-XL, связанным с доменом трансдукции белка (ТАТ-ВН4), снижает ишемию-реперфузию в сердцах крыс *in vivo* и *ex vivo* (11, 40). Кроме того, сообщалось, что Bcl-2 играет важную роль в preconditionировании. Воздействие на сердце коротких циклов ишемии-реперфузии приводило к значительной индукции экспрессии Bcl-2 (57), тогда как снижение уровней Bcl-2 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов устраняло отсроченное ишемическое preconditionирование (37). Проапоптотические белки Bcl-2 вовлечены в патогенез различных заболеваний сердца, включая гипертрофию миокарда, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Например, хроническая гипоксия, растяжение и хроническая перегрузка давлением вызывали значительный апоптоз в сердцах крыс, что коррелировало с повышением уровня Вах и снижением уровня Bcl-2 (18, 44). Более того, сообщалось, что Вах активируется в сердечных клетках в ответ на окислительный стресс (33) и во время ишемии зависит от АМР-активируемой протеинкиназы и р38 MAPK в неонатальных кардиомиоцитах. Митохондриальное повреждение было уменьшено, а размер инфаркта уменьшился после ишемии-реперфузии в сердцах мышей с дефицитом Вах по сравнению с животными дикого типа, что указывает на то, что Вах является основным игроком в ишемически-реперфузионном повреждении (38). Среди белков, содержащих только ВНЗ, Bnip3, Nix/Bnip3L, Puma, Bid и Bad участвуют в гибели сердечных миоцитов. Например, сообщалось, что Bid подвергается ротеолитическому расщеплению во время ишемии-реперфузии миокарда, что приводит к высвобождению цитохрома *c* в цитозоль (10, 11, 76). Мюрриэль и др. (59) сообщили, что ишемия-реперфузия вызывала значительное увеличение уровней проапоптотического белка Bad, но снижение уровней антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL. Puma индуцировалась в кардиальных миоцитах, подвергнутых гипоксiareоксигенации, тогда как делеция Puma приводила к уменьшению размера инфаркта и улучшению сердечной функции после ишемии-реперфузии (82). Двумя важными белками, содержащими только ВНЗ, которые связаны с митохондриальной дисфункцией и гибелью клеток миокарда, являются Bnip3 и его гомолог стрессы. Например, было показано, что Bnip3 способствует ишемически-реперфузионному повреждению, и было обнаружено, что его активация повышается при сердечной недостаточности (29, 34, 71), тогда как Nix/Bnip3L участвует в гипертрофии сердца и развитии кардиомиопатии (93). Было продемонстрировано, что эти два белка активируются двумя разными путями в сердце: Nix - с помощью Gq-опосредованных стимулов, таких как фенилэфрин (25), и Bnip3 - с помощью гипоксии (6, 25, 48, 71). Подобно другим белкам, содержащим только ВНЗ, сверхэкспрессия Nix приводит к высвобождению цитохрома *c* и активации каспазы-3 (93). Напротив, механизм, с помощью которого Bnip3 способствует гибели клеток, неясен и несколько спорен. Путь гибели клеток, опосредованный Bnip3, необычен по нескольким причинам: он может инициировать апоптотическую или

некротическую гибель клеток через открытие порта перехода проницаемости митохондрий, а также может вызывать каспазозависимую и -независимую гибель клеток (34, 48, 71, 83). ). При гибели клеток, вызванной гипоксией/ацидозом, уровни АТФ и целостность плазматической мембраны сохранялись в неонатальных кардиомиоцитах, что указывает на апоптотическую гибель; однако предварительная обработка ингибиторами каспаз широкого спектра действия не блокировала гибель клеток, а поли( АДФ-рибоза) полимеразы, субстрат каспазы-3, не подвергалась заметному расщеплению (48). Напротив, сообщалось , что Вnр3-опосредованная гибель клеток снижалась в присутствии ингибитора каспаз в кардиомиоцитах (34, 71). Таким образом, неясно, обусловлены ли эти различия в гибели клеток, опосредованной Вnр3, различиями в системах, используемых для изучения Вnр3, или они отражают клеточно-специфическую регуляцию Вnр3. Недавно сообщалось, что Вnр3 вызывает обширную фрагментацию митохондриальной сети (34), что позволяет предположить, что Вnр3 может опосредовать митохондриальную дисфункцию и гибель клеток через путь деления митохондрий. Более того, сообщалось , что Вnр3 индуцирует аутофагию в сердечных миоцитах HL-1 и способствует усилению регуляции аутофагии во время ишемии-реперфузии (34). В заключение отметим, что в нашем понимании гибели клеток достигнут огромный прогресс; однако до сих пор существуют значительные пробелы в знаниях относительно конкретных процессов, вызывающих гибель клеток миоцитов. Основным фактором, способствующим иницированию и прогрессированию многих сердечно-сосудистых заболеваний, является гибель клеток миокарда в результате апоптоза. Таким образом, представляет клинический интерес изучение различных стратегий предотвращения потери кардиомиоцитов.

#### ССЫЛКИ

**Адамс Дж. М. и Кори С.** Семейство белков Bcl-2: арбитры клетки. выживание . *Наука* 281: 1322–1326, 1998.

**Балди А., Аббате А., Буссани Р., Патти Дж., Мелфи Р., Анджелини А., Добрина**

**А., Россиелло Р., Сильвестри Ф., Балди Ф. и Ди Шашио Г.** Апоптоз и постинфарктное ремоделирование левого желудочка . *J Mol Cell Cardiol* 34: 165–174, 2002.

**Болдин М.П., Гончаров Т.М., Гольцев Ю.В., Уоллах Д.** Участие MACH, новой

**Бреннер С., Кадиу Х., Виейра Х.Л., Замзми Н., Марзо I, Се З., Лебер Б., Эндрюс Д., Дюклохье Х., Рид Дж.К. и Кремер Г.** Bcl-2 и Вах регулируют активность канала митохондриального аденинового нуклеотида. транслокатор. *Онкоген* 19: 329–336, 2000.

**Брошеру В., Хагеге А.А., Убенаисса А., Ламберт М., Маллет В.О., Дюрье М., Вассеф М., Кан А., Менаше П. и Гильгенкранц Х.** Улучшение функции сердца с помощью трансгена Bcl-2 человека на мышинной модели ишемии. реперфузионное повреждение. *J Gene Med* 2: 326–333, 2000.

**Б**

**Капано М. и Кромптон М.** Бакс транслоцируется в митохондрии клеток сердца во время моделируемой ишемии: участие АМФ-активируемых и митоген-активируемых р38 протеинкиназ. *Biochem J* 395: 57–64, 2006.

**Картрон П.Ф., Галленн Т., Буграс Г., Готье Ф., Манеро Ф., Вузио П., Мефла К., Валлетт Ф.М. и Жюин П.** Первая  $\alpha$ -спираль Вах играет необходимую роль в его лиганд-

**Р**

**К**

**Э**

**к**

индуцированной активации с помощью ВНЗ. -только белки Bid и PUMA. *Мол Ячейка* 16: 807–

**Чен Л., Уиллис С.Н., Вэй А., Смит Б.Дж., Флетчер Дж.И., Хиндс М.Г., Колман П.М., Дэй К.Л., Адамс Дж.М. и Хуанг Д.С.** Дифференциальное нацеливание белков Bcl-2, способствующих выживанию, с помощью их лигандов, содержащих только ВНЗ, обеспечивает комплементарную апоптотическую функцию. *Мол Ячейка* 17: 393–403, 2005.

**Чен М., Хе Х., Жан С., Краевски С., Рид Дж.К. и Готлиб Р.А.** Bid расщепляется кальпаином до активного фрагмента *in vitro* и во время ишемии/реперфузии миокарда. *J Biol Chem* 276: 30724–30728, 2001.

**Чен М., Вон Дж., Краевски С. и Готлиб Р.А.** Кальпаин и митохондрии при ишемическом/реперфузионном повреждении. *J Biol Chem* 277: 29181–29186, 2002. Эти белки остаются привлекательными терапевтическими мишенями для широкого спектра сердечных заболеваний.

**Чен З., Чуа С.С., Хо Ю.С., Хамди Р.К. и Чуа Б.Х.** Сверхэкспрессия Bcl-2 ослабляет апоптоз и защищает от повреждения I/R миокарда у трансгенных мышей. *Am J Physiol Heart Circ*

**Ченг Э.Х., Кирш Д.Г., Клем Р.Дж., Рави Р., Кастан М.Б., Беди А., Уэно К. и Хардвик Дж.М.** Превращение Bcl-2 в Вах-подобный эффектор смерти с помощью каспаз. *Наука* 278: 1966–

**Ченг Э.Х., Шейко Т.В., Фишер Дж.К., Крейген В.Дж. и Корсмейер С.Дж.** VDAC2 ингибирует активацию ВАК и апоптоз митохондрий. *Наука* 301: 513–517, 2003.

**Ченг Э.Х., Вэй М.К., Вейлер С., Флавелл Р.А., Мак Т.В., Линдстен Т. и Корсмейер С.Дж.** ВАХ- и ВАК-опосредованный митохондриальный апоптоз. *Мол Ячейка* 8: 705–711, 2001.

**Клем Р.Дж., Ченг Э.Х., Карп К.Л., Кирш Д.Г., Уэно К., Такахаша А., Кастан М.Б., Гриффин Д.Е., Эрншоу В.К., Велиуона М.А. и Хардвик Дж.М.** Модуляция гибели клеток с помощью Bcl-XL посредством взаимодействия каспаз. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 554–559,

**Клохесси Дж., Чжуан Дж., Де Бур Дж., Гил-Гомез Дж. и Брейди Х.Дж.** Mcl-1 взаимодействует с укороченным Bid и ингибирует индукцию высвобождения цитохрома *c* и его роль в рецептор-опосредованном апоптозе. *J Biol Chem* 281: 5750–5759, 2006.

**Кондорелли Г., Мориско С., Стасси Г., Нотте А., Фарина Ф., Сгарамелла Г., де Риенцо А., Ронкарати Р., Тримарко Б. и Лембо Г.** Повышенный апоптоз кардиомиоцитов и изменения в проапоптотических и антиапоптотических генах *bax* и *bcl-2* во время адаптация левого желудочка к хронической перегрузке давлением у крыс. *Тираж* 99: 3071–3078, 1999.

**Даниал Н.Н., Грамм К.Ф., Скоррано Л., Чжан С.И., Краусс С., Рейнджер А.М., Датта С.Р., Гринберг М.Е., Ликлайдер Л.Дж., Лоуэлл Б.Б., Гиги С.П. и Корсмейер С.Дж.** БАД и глюкокиназа находятся в митохондриальном комплексе, который объединяет гликолиз и апоптоз. *Природа* 424: 952–956, 2003.

**Даниал Н.Н. и Корсмейер С.Дж.** Гибель клеток: критические контрольные точки. *Ячейка* 116: 205–219, 2004 г.

**Ди Наполи П., Таккарди А.А., Грилли А., Фелако М., Бальбоне А., Анжелуччи Д., Галлина С., Калафиоре А.М., Де Катерина Р. и Барсотти А.** Напряжение стенки левого желудочка как прямой коррелят апоптоза кардиомиоцитов у пациентов с тяжелой формой дилатационная кардиомиопатия. *Am Heart J* 146: 1105–1111, 2003.

**Финукейн Д.М., Босси-Ветцель Э., Уотерхаус, Нью-Джерси, Коттер Т.Г. и Грин Д.Р.**

Активация каспазы и апоптоз, индуцированные Вах, посредством высвобождения цитохрома

**Франк С., Гауме Б., Бергманн-Лейтнер Э.С., Лейтнер В.В., Роберт Э.Г., Катез Ф., Смит К.Л. и Юл Р.Дж.** Роль динамин-родственного белка 1, медиатора деления митохондрий, в апоптозе. *Ячейка разработчиков* 1: 515–525, 2001 г.

**Гайковска Б., Воеводска У. и Гайда Дж.** Транслокация Вах и Bid в митохондриях, эндоплазматический ретикулум и ядерную оболочку: возможные контрольные точки апоптоза. *Дж Мол Хистол* 35: 11–19, 2004.

**Гальвез А.С., Бранскилл Э.В., Марриз Й., Беннер Б.Дж., Регула К.М., Киршенбаум Л.А. и ДорнГВИИ.** Различные пути регулируют проапоптоз Nix и Bnip3 при сердечном стрессе. *J*

**Жермен М., Матай Дж.П., Макбрайд Х.М. и Шор Г.С.** Эндоплазматический ретикулум BIK инициирует DRP1-регулируемую ремоделизацию митохондриальных крист во время апоптоза. *ЭМБО Дж* 24: 1546–1556, 2005.

**Гомес-Бужи П., Батай Р. и Амио М.** Дисбаланс между экспрессией Bim и Mcl-1 контролирует выживаемость клеток миеломы человека. *Eur J Immunol* 34: 3156–3164, 2004.

**Готлиб Р.А., Берлесон К.О., Клонер Р.А., Бабиор Б.М. и Энглер Р.Л.** Реперфузионное повреждение вызывает апоптоз кардиомиоцитов кролика. *Дж. Клин Инвест* 94: 1621–1628,

**Грэм Р.М., Фрейзер Д.П., Томпсон Дж.В., Халико С., Ли Х., Вассерлауф Б.Дж., Спига М.Г., Бишоприкс Н.Х. и Вебстер К.А.** Уникальный путь гибели кардиомиоцитов, вызванный гипоксией-ацидозом. *J Exp Biol* 207: 3189–3200, 2004.

**Гуэрра С., Лери А., Ван Х., Финато Н., Ди Лорето С., Бельтрами К.А., Кайстура Дж. и Анверса П.** Гибель миоцитов в поврежденном человеческом сердце зависит от пола. *Circ Res* 85: 856–866, 1999.

**Го Б., Чжай Д., Кабесас Э., Уэлш К., Нурайни С., Саттертуэйт А.С. и Рид Дж.К.** Пептид гуманина подавляет апоптоз, препятствуя активации Вах. *Природа* 423: 456–461, 2003.

**Гупта С. и Ноултон А.А.** Цитозольный белок теплового шока b0, гипоксия и апоптоз. *Тираж* 106: 2727–2733, 2002.

**Густавссон А.Б., Цай Дж.Г., Лог С.Е., Кроу М.Т. и Готлиб Р.А.** Репрессор апоптоза с доменом рекрутирования каспазы защищает от гибели клеток, препятствуя активации Вах. *J Biol Chem* 279: 21233–21238, 2004.

**Хамахер-Брэди А., Брэди Н., Лог С., Сайен М., Джинно М., Киршенбаум Л., Готлиб Р. и Густавссон А.** Ответ на ишемию/реперфузионное повреждение миокарда включает Bnip3 и аутофагию. *Гибель клеток. Разница.* В прессе.

**Хан Дж., Гольдштейн Л.А., Гастман Б.Р., Фрелих С.Дж., Инь Х.М. и Рабинович Х.** Дегградация Mcl-1 под действием гранзима В: последствия для Bim-опосредованных митохондриальных апоптотических событий. *J Biol Chem* 279: 22020–22029, 2004.

**Харада Х., Куэрри Б., Руис-Вела А. и Корсмейер С.Дж.** Киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, индуцированная фактором выживания, фосфорилирует BIM, ингибируя его связь с ВАХ и проапоптотической активностью. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 15313–15317, 2004.

**Хаттори Р., Эрнандес Т.Е., Жу Л., Маулик Н., Отани Х., Канада Ю. и Дас Д.К.** Существенная роль антиоксидантного гена Bcl-2 в адаптации миокарда к ишемии: понимание антисмысловой терапии Bcl-2. *Антиоксидно-окислительно-восстановительный сигнал* 3: 403–

**Хоххаузер Э, Китив С, Оффен Д, Маулик Н, Отани Х, Бархум Ю, Паннет Х, Шнейвайс В,**

- Шайнберг А, Гольдштауб В, Тобар А и Видне Б.А.** Абляция Вах защищает от ишемии-реперфузии миокарда у трансгенных мышей. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H2351–
- Хуанг Д.С. и Штрассер А.** Белки, содержащие только ВНЗ — важные инициаторы апоптотической гибели клеток. *Ячейка* 103: 839–842, 2000 г.
- Хуанг Дж., Ито Ю., Морикава М., Учидо Х., Кобуне М., Сасаки К., Абэ Т. и Хамада Х.** Перенос гена Bcl-xL защищает сердце от ишемии/реперфузионного повреждения. *Biochem*
- Имахаши К., Шнайдер М., Стинберген С. и Мерфи Э.** BCL-2 снижает закисление и падение уровня АТФ во время ишемии (Аннотация). *Cardiovasc JS*, 15 апреля: S3, 2004 г.
- Имахаши К., Шнайдер М.Д., Стинберген С. и Мерфи Э.** Трансгенная экспрессия Bcl-2 модулирует энергетический обмен, предотвращает цитозольное закисление во время ишемии и уменьшает ишемию/реперфузионное повреждение. *Circ Res* 95: 734–741, 2004 г.
- Джагасия Р., Гроде П., Вестерманн Б. и Конрад Б.** DRP-1-опосредованная фрагментация митохондрий во время EGL-1-индуцированной гибели клеток в *C. Элеганс*. *Природа* 433: 754–
- Юнг Ф., Вейланд У., Джонс Р.А., Ихлинг С. и Диммелер С.** Хроническая гипоксия индуцирует апоптоз в кардиомиоцитах: возможная роль Bcl-2-подобных белков. *Biochem*
- Кан П.М., Хаунстеттер А., Аоки Х., Ушева А. и Идзумо С.** Морфологическая и молекулярная характеристика апоптоза взрослых кардиомиоцитов во время гипоксии и реоксигенации. *Circ*
- Карбовски М., Ли Ю.Дж., Гауме Б., Чон С.Ю., Фрэнк С., Нехуштан А., Сантел А., Фуллер М., Смит К.Л. и Юл Р.Дж.** Пространственная и временная ассоциация Вах с участками деления митохондрий, Dcp1 и Mfn2 во время апоптоза. *J Cell Biol* 159: 931–938, 2002.
- Киршенбаум Л.А. и де Муассак Д.** Продукт гена bcl-2 предотвращает запрограммированную гибель клеток желудочковых миоцитов. *Тираж* 96: 1580–1585, 1997.
- Кубасяк Л.А., Эрнандес О.М., Епископство Н.Х. и Вебстер К.А.** Гипоксия и ацидоз активируют гибель кардиомиоцитов посредством белка семейства Bcl-2 BNIP3. *Proc Natl Acad*
- Кувана Т., Бушье-Хейс Л., Чипук Дж.Е., Бонзон С., Салливан Б.А., Грин Д.Р. и Ньюмейер Д.Д.** Домены ВНЗ белков, содержащих только ВНЗ, дифференциально регулируют Вах-опосредованную проницаемость митохондриальных мембран как прямо, так и косвенно. *Мол Ячейка* 17: 525–535, 2005.
- Кувана Т., Макки М.Р., Перкинс Г., Эллисман М.Х., Латгерих М., Шнайтер Р., Грин Д.Р. и Ньюмейер Д.Д.** Bid, Вах и липиды взаимодействуют, образуя супрамолекулярные отверстия во внешней митохондриальной мембране. *Ячейка* 111: 331–342, 2002 г.
- Латиф Н., Хан М.А., Биркс Э., О'Фаррел А., Уэстбрук Дж., Дани М.Дж. и Якуб М.Х.** Повышение регуляции семейства белков Bcl-2 при терминальной сердечной недостаточности.
- Ли Х., Чжу Х., Сюй С.Дж. и Юань Дж.** Расщепление BID каспазой 8 опосредует повреждение митохондрий в Fas-пути апоптоза. *Ячейка* 94: 491–501, 1998 г.
- Ли LY, Луо Х и Ван Х.** Эндонуклеаза G является апоптотической ДНКазой при высвобождении из митохондрий. *Природа* 412: 95–99, 2001.
- Литгоу Т., ван Дрил Р., Бертрам Дж. Ф. и Штрассер А.** Белковый продукт онкогена bcl-2

является компонентом ядерной оболочки, эндоплазматического ретикулула и внешней митохондриальной мембраны. *Рост клеток отличается* 5: 411–417, 1994.

**Луо Х, Будихарджо I, Zou Н, Слотер С и Ван Х.** Bid, белок, взаимодействующий с Bcl2, опосредует высвобождение цитохрома *c* из митохондрий в ответ на активацию рецепторов гибели клеточной поверхности. *Ячейка* 94: 481–490, 1998 г.

**Мандич А., Викторссон К., Страндберг Л., Хайден Т., Ханссон Дж., Линдер С. и Шошан М.К.** Кальпаин-опосредованное расщепление Bid и кальпаин-независимая модуляция Bак: два отдельных пути апоптоза, индуцированного цисплатином. *Мол Селл Биол* 22: 3003–3013, 2002.

**Маулик Н., Энгельман Р.М., Русу Дж.А., Флэк Дж.Э. III, Дитон Д. и Дас Д.К.** Ишемическое preconditionирование снижает апоптоз за счет активации гена анти-смерти Bcl-2. *Тираж* 100: II-369 –II-375, 1999 г.

**Мотояма Н., Ван Ф., Рот К.А., Сава Х., Накаяма К., Накаяма К., Негиши И., Сенджу С., Чжан К., Фуджи С. и др.** Массивная клеточная гибель незрелых гемопоэтических клеток и нейронов у мышей с дефицитом Bcl-x. *Наука* 267: 1506–1510, 1995.

**Мюрриэл К.Л., Черчилль Э., Инагаки К., Шведа Л.И. и Мохли-Розен.**

**D**

**Активация перфузионазы повреждает механизм включения в серд Бид**  
митохондрии. *J Biol Chem* 279: 47985–47991, 2004.

**Музио М, Чиннаян А.М., Кишкель ФК, О'Рурк К, Шевченко А, Ни Дж., Скаффиди С., Бретц Дж.Д., Чжан М., Генц Р., Манн М., Краммер РН, Питер М.Э. и Диксит В.М.** FLICE, новый FADD-гомологичный

**I**

Сигнальный комплекс. *Ячейка* 85: 817–827, 1996 г.

**Накано К. и Вусден К.Х.** PUMA, новый проапоптотический ген.

**Индукция апоптоза Fas/APO-1), вызывающую смерть.**

**Накаяма К., Накаяма К., Негиши И., Куида К., Синкай Ю., Луи.**

**МС, Филдс Л.Е., Лукас П.Дж., Стюарт В., Альт Ф.В. и др.** Исчезновение лимфоидная система у гомозиготных мутантных химерных мышей по Bcl-2. *Наука* 261 : 1584–1588, 1993.

**Нам Ю.Дж., Мани К., Эштон А.В., Пэн К.Ф., Кришнамурти Б., Хаякава**

**Ю., Ли П., Корсмейер С.Дж. и Китсис Р.Н.** Ингибирование обоих внешние и внутренние пути смерти через негомотилическую складку смерти взаимодействия. *Мол Ячейка* 15: 901–912, 2004.

**Нарула Дж., Хайдер Н., Вирмани Р., ДиСальво Т.Г., Колоджи Ф.Д., Хаджар Р.Дж.,**

**Шмидт У., Семигран М.Дж., Дек Г.В. и Хоу Б.А.** Апоптоз в

миоцитов при терминальной сердечной недостаточности. *N Engl J Med* 335: 1182–1189, 1996.

**Нарула Дж., Панди П., Арбустини Э., Хайдер Н., Нарула Н., Колоджи Ф.Д.,**

**Даль Белло Б, Семигран МЮ, Бьелса-Масдеу А, Дек ГВ, Израэлс С,**

**Баллестер М., Вирмани Р., Саксена С. и Харбанда С.** Апоптоз у

сердечная недостаточность: высвобождение цитохрома *c* из митохондрий и активация каспаза-3 при кардиомиопатии человека. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 8144–

**Нехуштан А., Смит К.Л., Ламенсдорф И., Юн Ш. и Юл Р.Дж.** Бакс

и Bак сливаются в новые кластеры, связанные с митохондриями, во время апоптоз. *J Cell Biol* 153: 1265–1276, 2001.

**Ода Э, Оки Р, Мурасава Х, Немото Дж, Сибуэ Т, Ямасита Т,**

**Токино Т., Танигучи Т. и Танака Н.** Нокса, участник группы только Bcl-2. семейство Bcl-2 и кандидат в медиаторы p53-индуцированного апоптоза. *Наука* 288 : 1053–1058, 2000.

**Оливетти Дж., Куайни Ф., Сала Р., Лаграста К., Корради Д., Боначина Е. Гамберт С.Р., Сигола Э. и Анверса П.** Острый инфаркт миокарда у человека связано с активацией запрограммированной гибели клеток миоцитов у уцелевшая часть сердца. *J Mol Cell Cardiol* 28: 2005–2016,

**Опферман Дж.Т., Летай А., Берд С., Сорчинелли М.Д., Онг СС и Корсмейер. СДж.** Развитие и поддержание В- и Т-лимфоцитов требуется антиапоптотический MCL-1. *Природа* 426: 671–676, 2003.

**Путалакат Х., Хуанг О.К., О'Рейли Л.А., Кинг С.М. и Штрассер А.** Проапоптотическая активность члена семейства Bcl-2 Bim регулируется взаимодействие с динеиновым моторным комплексом. *Мол Ячейка* 3: 287–296, 1999.

**Регула К.М., Энс К., Киршенбаум Л.А.** Индуцибельное выражение BNP3 провоцирует митохондриальные дефекты и гибель клеток, опосредованную гипоксией. желудочковые миоциты. *Circ Res* 91: 226–231, 2002 г.

**Ростовцева Т.К., Антонссон Б., Сузуки М., Юл Р.Дж., Коломбини М., и Безруков С.М.** Bid, а не Вах, регулирует каналы VDAC. *Джей Биол С*

**Руслин В., Эрикссон Дж.Л. и Соларо Р.Дж.** Эффекты олигомицина и ацидоз на скорость истощения АТФ в ишемизированной сердечной мышце. *Am J Физиол* *H*

**Урасте А., Вусти К., Каллайоки М., Хенриксен К., Парвинен М. и Войпио-Пулкки ЛМ.** Апоптоз при остром инфаркте миокарда у человека. *Тираж* 95: 320–323, 1997.

**Савада М., Сан В., Хейс П., Лесков К., Бутман Д.А. и Мацуяма. S**

Ki70 подавляет апоптотическую транслокацию Вах в митохондриях.

**Скарабелли Т.М., Стефану А., Пасини Э., Комини Л., Раддино Р., Найт.**

**Р.А. и Латчман Д.С.** Различные сигнальные пути вызывают апоптоз

эндотелиальные клетки и кардиальные миоциты при ишемическом/реперфузионном повреждении.

*E*

**Седлак Т.В., Олвай З.Н., Ян Э., Ван К., Бойсе Л.Х., Томпсон СВ,**

**и Корсмейер С.Дж.** Несколько членов семьи Bcl-2 демонстрируют избирательность димеризации с Баксом. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7834–7838,

*B*

**Ибонд Н.С., Идэ Т., Янагида Т. и Цудзимото Ю.** Электрофизиология .

исходной крупной поры, образованной Баксом, и зависимой от напряжения

ионного канала проницаемый для цитохрома c. *Дж Биол Чем* 275:

12321–12325, 2000.

**Стинберген С., Афшари К.А., Петринка Дж.Г., Коллинз Дж., Мартин К.,**

**Беннетт Л., Хауген А., Бушель П. и Мерфи Э.** Изменения в апоптозе.

передача сигналов в идиопатических кардиомиопатических сердцах человека при недостаточности. *Я Дж.*

H268–H276, 2003.

**Сусин С.А., Лоренцо Х.К., Замзамы Н., Марзо И., Сноу Б.Е., Братья. ГМ, Мангион Дж., Жакото Э., Костантини П., Леффлер М., Ларошетт Н., Гудлетт Д.Р., Эберсолд Р., Сидеровски Д.П., Пеннингер Дж.М. и Кремер Г**

**Микротубулярная организация и регулирующих апоптоз митохондрий**

**Сузуки М., Юл Р.Дж. и Тяндра Н.** Структура Вах: совместная регуляция димеров и внутриклеточная локализация. *Ячейка* 103: 645–654, 2000 г.

**Тот А., Джефферс-младший, Никсон П., Мин Дж. Я., Морган Дж. П., Замбетти Г. П. и Эрхардт П.** Направленное удаление Рима снижает гибель кардиомиоцитов и улучшает функцию сердца во время ишемии/реперфузии. *Am J Физиол Heart Circ Physiol* 291: H20–H22, 2006.

**Ванде Вельде К, Сизо Дж, Дубик Д, Алимонти Дж, Браун Т, Исраэлс С, Хакем Р. и Гринберг А.Х.** BNIP3 и генетический контроль некрозоподобных клеток через переходную пору проницаемости митохондрий. *Мол С*

**Вандер Хайден М.Г., Чандель Н.С., Ли ХХ, Шумакер П.Т., Коломбини.**

**М и Томпсон СВ.** Проницаемость внешней митохондриальной мембраны может регулируют парное дыхание и выживание клеток. *Учебный процесс Национальной академии Ваук США* 97: #666–4671, 2000.

**Ван Летем А., Ван Келст С., Липпенс С., Деклерк В., Ванденабиле. П., Янссенс С., Ванденхид Дж.Р., Гармин М. и Агостинис П.** Активация. *Жо*: 5454–5468, 2000.

**Миджонс об исследовании транскрипции Вах и митохондриях облучением UVB у человека кератиноциты .** *ФАСЭБ Дж* 18: 1946–1948, 2004.

**Вейс Д.Д., Соренсон К.М., Шаттер Дж.Р. и Корсмейер С.Дж.** Bcl-2-дефицитный у мышей наблюдаются молниеносный лимфоидный апоптоз, поликистоз почек и гипопигментированные волосы. *Ячейка* 75: 229–240, 1993.

**Вуоринен К, Юлитало К, Пеухкуринен К, Раатикайнен П, Ала-Раами А, и Хасинен И.Е.** Механизмы ишемического preconditionирования миокарда крыс. Роль аденозина, энергетического состояния клетки и митохондрий.

**Ф**

**Ван ХФ, Фаз Шафарис, Утеби И.М., Краевски С., Ямагути Ю., Шибасаки.**

**Ф., МакКеон Ф., Бобо Т., Франке Т.Ф. и Рид Дж.К.** Ca<sub>2</sub>-индуцированный апоптоз за счет дефосфорилирования кальцинейрина БАД. *Наука* 284: 339–343, 1999.

**Ван К., Инь ХМ, Чао Д.Т., Миллиман К.Л. и Корсмейер С.Дж.** ДЕЛАТЬ СТАВКУ: новый смертельный агонист, содержащий только домен ВН3. *Гены Дев* 10: 2859–2869, 1996.

**Вэй МС, Зонг WX, Ченг Э.Х., Линдстен Т., Панутсакопулу В.**

**Росс Эй Джей, Рот К. А., МакГрегор Г. Р., Томпсон С. Б. и Корсмейер СДж.** Проапоптотические ВАХ и ВАК: необходимые ворота в митохондрии дисфункция и смерть. *Наука* 292: 727–730, 2001.

**Вейследер Н., Таффет Г.Е. и Капетанаки Ю.** Сверхэкспрессия Bcl-2. исправляет митохондриальные дефекты и улучшает унаследованный нулевой десмин кардиомиопатия . *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 769–774, 2004.

92. Уиллис С.Н., Чен Л., Дьюсон Г., Вэй А., Найк Э., Флетчер Дж.И., Адамс Дж.М., и Хуан, округ Колумбия. Проапоптотический Bax секвестрируется Bcl-1 и Bcl-xL, но не Bcl-2, пока не будет заменен белками, содержащими только BH3. *Гены Дев* 19: 1294–1305, 2005.

**Юссман М.Г., Тойокава Т., Одли А., Линч Р.А., Ву Дж., Колберт М.К., Аронов Б.Дж., Лоренц Дж.Н. и Дорн Г.В. II.** Белок смерти митохондрий Bax индуцируется при гипертрофии сердца и вызывает апоптотическую кардиомиопатию.

*N*

**Нжа Дж., Харада Х., Ян Э., Джокель Дж. и Корсмейер С.Дж.** Серин фосфорилирование агониста смерти BAX в ответ на фактор выживания приводит к связыванию с 14-3-3, а не с BCL-XL. *Ячейка* 87: 619–628, 1996 г.

**Нжэн Ю, Ямагучи Х., Тянь С., Ли М.В., Тан Х., Ван Х.Г. и Мен Ц.** Триоксид мышьяка (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) индуцирует апоптоз посредством активации Bax в злокачественных клетках. *Онкоген* 24: 3339–3347, 2005.

**Чжу Л, Ю Ю, Чуа Б.Х., Хо Ю.С. и Куо Т.Х.** Регуляция натрия-кальция обмен и митохондриальная энергетика с помощью Bcl-2 в самом сердце трансгенные мыши. *J Mol Cell Cardiol* 33: 2135–2144, 2001.

**Цзун В.С., Ли С., Хацивассилиу Г., Линдстен Т., Ю К.К., Юань Дж. и Томпсон С.В.** Bax и Bcl-2 могут локализоваться в эндоплазматическом ретикулуме. инициировать апоптоз. *J Cell Biol* 162: 59–69, 2003.

**Зонг В.С., Линдстен Т., Росс А.Дж., МакГрегори Г.Р. и Томпсон С.Б.** Белки, содержащие только BH3, которые связывают способствующих выживанию членов семейства Bcl-2, не способны индуцировать апоптоз в отсутствие Bax и Bcl-2. *Гены Дев* 15: 1481–

*Z*

**Комплекс представляет собой функциональную апоптосому, активирующую прокаспазу-9.**  
*Джей Биол*  
*М*4: 11549–11556, 1999.

*L*

*i*

*Y*

*L*

*i*

*u*

**X и Wang X.** Мультимерный цитохром *c* *APAF1*.