

Р.А. Зуков, Ю.А. Дыхно, Т.Г. Рукша, О.К. Полякова

TSPO: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ, ЛИГАНДЫ, ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

В обзоре рассмотрены современные представления о строении, функциях, лигандах внутриклеточного белка-транслокатора с молекулярной массой 18 кДа. Особое внимание уделено особенностям экспрессии данного белка у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, а также возможному применению данного белка как молекулярной мишени в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Translocator protein (TSPO) — внутриклеточный транспортный белок (ранее известный как периферический бензодиазепиновый рецептор (ПБР)) с молекулярной массой 18 кДа, локализующийся преимущественно на внешней митохондриальной мембране. В настоящее время TSPO рассматривается как белок «домашнего хозяйства», house-keeping protein, участвующий во многих процессах, касающихся фундаментальных аспектов жизнедеятельности клеток [33, 57]. Впервые ПБР описан С. Braestrup и R.F. Squires в 1977 г. [8]. По мере накопления знаний о его функции и строении, стало понятно, что эта внутриклеточная структура не всегда трактуется исследователями однозначно. Одни авторы [43] под ПБР подразумевали только транспортный белок, другие [21, 37] — комплекс, состоящий из 3-х компонентов: белка-транслокатора — TSPO (18 кДа), потенциал-зависимого анионного канала — VDAC (32 кДа) и транслокатора адениновых нуклеотидов — ANT (30 кДа). В 2006 г. ведущие специалисты из большинства стран мира достигли согласия в терминологии — транспортный белок с молекулярной массой 18 кДа был назван «translocator protein» с акронимом TSPO [46].

Особенности строения и функций TSPO были изучены с помощью его лигандов, которые традиционно подразделяются на два типа: антагонисты и агонисты. К антагонистам относится 7-chloro-5-(4-chloro-phenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (Ro5-4864) — первый изученный лиганд TSPO. Доказано седативное, противосудорожное и анксиолитическое действие лиганда в моделях на экспериментальных животных [7, 19]. Другим антагонистом TSPO яв-

ляется 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide (PK-11195), показавший свое выраженное селективное действие в клетках человека и крыс [31]. PK-11195 связывается исключительно с TSPO, в отличие от других лигандов: бензодиазепинов, Ro5-4864, флуниотразепама, AHN-086, которые также связываются с VDAC и ANT [57]. К белковым агонистам TSPO относят антралин — 16 кДа полипептид, активно связывающий как TSPO, так и дегидропиридин-чувствительные кальциевые каналы [37], а также ингибитор связывания диазепема (DBI) — нейропептид с молекулярным весом 11 кДа, стимулирующий стероидогенез *in vivo* [44]. К небелковым агонистам относят целый ряд средств. DAA-1097 и DAA-1106 — селективные агонисты TSPO, обладающие выраженным анксиолитическим действием, доказанным на экспериментальных животных [41, 42]. Кроме того, меченные формы DAA-1106 хорошо отображают уровень TSPO в тканях тела и головного мозга, что используется в клинической практике для мониторинга прогрессирования нейродегенеративных изменений при болезни Альцгеймера [26]. XBD-173 — анксиолитическое средство, действующее как селективный агонист TSPO. XBD-173 регулирует производство нейроактивных стероидов в головном мозге человека, а его меченные формы используются для оценки распределения рецепторов TSPO в ткани головного мозга [12, 39]. FGIN-127, FGIN-143 — анксиолитические средства, стимулирующие синтез нейроактивных стероидов [22] и обладающие проапоптотическим действием [55]. SSR-180, SSR-575 — селективные агонисты TSPO с антиапоптотическим действием, обладающие кардио- и нейропротективным эффектом [18, 55].

У человека и животных TSPO обнаружен не только в стероид-продуцирующих тканях (надпочечнике, яичнике, яичке), но и во многих других — почках, сердце, легких, печени, слюнных железах, радужной оболочке и целиарном теле, лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах, глиальных клетках [20, 21, 57]. Внутриклеточная локализация TSPO связана преимущественно с митохондриями, но при этом данный белок

также выявлен в аппарате Гольджи, лизосомах, пероксисомах, ядре и плазматической мембране [2, 55].

Молекула TSPO включает в себя пять спиральных структур, пронизывающих внешнюю митохондриальную мембрану, при этом она может определяться в различных формах — вне связи с другими белками [55], несколько молекул TSPO могут быть связаны с одним VDAC [47], в комплексе — TSPO, VDAC и ANT [21, 56], а также в сочетании указанного комплекса с различными белками, например, киназами и белками семейства bcl-2 [15, 58]. Именно эти многокомпонентные комплексы реализуют большинство наиболее изученных функций TSPO. Так, комплекс TSPO, VDAC и ANT является основой митохондриальной неспецифической Ca²⁺-индуцируемой и циклоспорин-чувствительной поры (MPTP — mitochondria permeability transition pore), которая формируется на внутренней мембране митохондрий при достижении сверхпороговых концентраций кальция в митохондриях. Формирование MPTP рассматривают как начальную стадию апоптоза. При этом особую роль TSPO в формировании MPTP, а, следовательно, и апоптозе, доказывают эксперименты, выполненные на мышах с нокаутными генами VDAC и ANT. Оказалось, что эти два белка (без TSPO) не формируют структуру поры [11, 32, 55]. Впервые связь TSPO с апоптозом в клинике продемонстрировали Y. Tanimoto и соавт., когда селективный лиганд TSPO — РК 11195 индуцировал развитие апоптоза в тимоцитах крыс [55]. В последующих исследованиях доказано проапоптотическое действие различных концентраций РК 11195 более чем на 20 видов клеток: кардиомиоциты [10], клетки поджелудочной железы [35], рака пищевода [51], глиомы головного мозга [11], нейробластомы [23] и т.д.

Хорошо изученной функцией TSPO является участие данного белка в транспорте низкомолекулярных клеточных метаболитов через внешнюю митохондриальную мембрану, в том числе холестерина, что является ключевым этапом в синтезе стероидных гормонов [29]. Стероидные гормоны у животных и человека синтезируются в надпочечниках, гонадах, головном мозге и плаценте. Первым этапом синтеза стероидных гормонов является транспортировка холестерина от внутриклеточных депо к наружной митохондриальной мембране [43, 57]. Основную роль на этом этапе играет steroidogenic acute regulatory protein (StAR). Действие StAR происходит исключительно на наружной митохондриальной мембране, при формировании внутримитохондриальных форм его участие в стероидогенезе прекращается [59]. В отношении транспортной активности StAR различными ис-

следователями приводятся разные данные. Одни [53] считают, что одна молекула StAR транспортирует одну молекулу холестерина, другие [54] полагают, что это соотношение 1:1,8, третьи [3] приводят данные о том, что активированная 30-кДа форма StAR связывает до 400 молекул холестерина в минуту. Следующим этапом является погружение холестерина в наружную митохондриальную мембрану и его перемещение к внутренней митохондриальной мембране. Далее холестерин преобразуется в прегненолон под действием фермента семейства цитохромов — P450_{ssc} и вспомогательных электрон-транспортирующих белков, локализуемых на матричной поверхности внутренней митохондриальной мембраны. Синтезированный прегненолон перемещается из митохондрий в эндоплазматический ретикулум клетки, где подвергается ферментативному воздействию, являющемуся окончательным этапом синтеза стероидных гормонов [50]. Таким образом, в стероидогенезе TSPO выполняет роль белка-транспортера, осуществляющего транспортировку холестерина от внешней митохондриальной мембраны к внутренней [46], что было подтверждено высоким уровнем TSPO в стероид-продуцирующих тканях [21, 47].

Подтверждением важной роли TSPO в митохондриальном транспорте холестерина служит эксперимент, заключавшийся в разрушении гена TSPO в клетках Лейдига, что привело к нарушению транспортировки холестерина в митохондрии и, как следствие, блокированию синтеза стероидов в этих клетках [45]. Кроме того, показано, что TSPO может содержаться в клетке не только в виде 18 кДа форм, но и в виде 36-, 54-, 72 кДа гомополимеров [17]. Исследователи считают такую полимеризацию TSPO динамическим процессом, связанным с его стероид-продуцирующей функцией [29]. Так, в эксперименте F. Delavoie F. и соавт. [15] инкубация с хорионическим гонадотропином клеток Лейдига приводила к полимеризации TSPO и, как следствие, повышенной продукции стероидных гормонов. Вместе с тем высокие уровни полимерных форм TSPO обнаружены в ряде опухолевых клеток, в частности при высокоинвазивном раке молочной железы. Предполагается, что высокий уровень полимеров TsPO может быть связан с активацией метаболизма холестерина в опухолевых клетках [14, 21].

Функция стероидогенеза частично связана и с другой функцией TSPO — участие в иммунном ответе. Хорошо известно, что стероидные гормоны активируют макрофаги, также как и продукцию большого количества эффекторных молекул. Кроме того, описана роль стероидов в воспалении и стресс-адаптации организма. Другие исследования показали, что TSPO

присутствует в большинстве клеток иммунной системы. При этом иммуномодулирующее действие данного белка может быть опосредовано через стресс-индуцированную иммунодепрессию или апоптоз иммунных клеток [25, 36, 38].

Немаловажным с клинической точки зрения является тот факт, что TSPO экспрессируется не только в нормальных клетках, но и в опухолевых. Повышенные уровни экспрессии рецептора были обнаружены в клетках рака молочной железы, толстой кишки и предстательной железы, причем наиболее это было выражено в опухолях и линиях раковых клеток, обладающих высоким злокачественным потенциалом [24, 32]. Имеются и некоторые специфические особенности экспрессии рецептора при различных опухолях. Так, уровень экспрессии TSPO значительно повышен при PIN, первичном раке простаты и метастазах по сравнению с нормальной тканью простаты и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Кроме того, уровень TSPO коррелирует с прогрессированием рака простаты, поскольку уровень белка прямо пропорционально повышается с ростом баллов по шкале Gleason и распространенностью опухоли [16]. В исследовании S. Galiègue и соавт. [21] у больных раком молочной железы, помимо значительного повышения экспрессии TSPO в опухолевых клетках по сравнению с нормальной тканью молочной железы, показана отрицательная корреляция между уровнем TSPO и безрецидивной выживаемостью у пациенток без метастазов в лимфоузлы [20]. У больных колоректальным раком доказано прогностическое значение гиперэкспрессии TSPO у больных с III стадией заболевания; в то же время при IV стадии заболевания такой корреляции не выявлено [33, 34].

Как отмечалось ранее, при развитии злокачественных новообразований регистрируется повышение уровня TSPO в опухолевых клетках. Однако при злокачественных новообразованиях кожи нами было выявлено снижение уровня данного белка у больных меланомой и плоскоклеточным раком кожи [49]. Необходимо отметить, что эти результаты совпали с данными других исследований, показавшими, что только при 3-х типах злокачественных новообразований регистрируется снижение уровня TSPO — при раке печени, надпочечников и кожи [24]. Подобные изменения могут быть связаны либо с непонятными до сих пор особенностями функционирования TSPO при данной патологии или с конформационными перестройками рецептора, изменяющими его степень связывания с антителами.

Стоит отметить, что, несмотря на наличие достаточного количества убедительных данных об изменении уровней TSPO при многих

видах злокачественных новообразований, роль TSPO в канцерогенезе остается невыясненной. Предполагается, что TSPO может служить транспортером холестерина в опухолевые клетки, которые, как известно, обладают высокой способностью к аккумуляции и метаболизму последнего, что может быть обусловлено как повышением пластических процессов в опухолевых клетках, так и изменениями механизмов передачи сигнала в клетку через биологические мембраны [6]. С другой стороны, показано, что уровень TSPO модулируется митоген-активируемыми протеинкиназами, MAPK-сигнальным механизмом, активация которого происходит при развитии ряда онкологических заболеваний [5]. В связи с этим можно предположить, что TSPO участвует в MAPK-опосредованных нарушениях регуляции пролиферации клеток. Поэтому представляется важной оценка особенностей функционирования TSPO в новообразованиях, при которых мутации генов MAPK имеют ключевое значение с позиции возможного использования TSPO в качестве терапевтической мишени. Помимо этого, роль TSPO в канцерогенезе может осуществляться при участии последнего в регуляции MAPK-опосредованного стероидогенеза. Известно, что стероидные гормоны могут изменять уровень клеточной пролиферации, регулировать выраженность апоптоза, а также прогрессию и метастазирование опухолевых клеток и, таким образом, патологическая гиперактивация MAPK может приводить к повышению синтеза стероидных гормонов, в свою очередь, выступающих в качестве регуляторов вышеуказанных патологических процессов [28].

С развитием ядерной медицины появилось новое направление исследований в отношении применения TSPO для молекулярного биоимиджинга — прижизненной регистрации в тканях патологических изменений. В частности, меченные лиганды TSPO показали свою эффективность для детекции *in vivo* глиомы головного мозга, а также рака молочной железы в условиях применения позитронно-эмиссионной томографии на экспериментальных моделях [1]. TSPO может также использоваться в качестве маркера для оценки эффективности экспериментальной терапии *in vivo* в доклинических испытаниях противоопухолевых препаратов, в первую очередь, при опухолях головного мозга [10].

Практическое значение имеет и воздействие лигандов TSPO на опухолевые клетки. PK 11195 может проявлять синергетический эффект в отношении опухолевых клеток при воздействии на них различных противоопухолевых препаратов. Так, в клеточной линии U 937 (лимфобластома человека) PK 11195 усиливал проапоптотическое действие противоопухолевых препаратов — ло-

нидамина и арсенита [30,48]. РК 11195 усиливал проапоптотический эффект дексаметазона и этопозида [52], дауномицина при воздействии на ML-1 (миелоидные лейкоэмические клетки) [4]. Проапоптотический синергетический эффект РК 11195 обнаружен при воздействии не только препаратов, но и различных видов облучения — ультрафиолетового и рентгеновского [40]. Подобно РК 11195, лиганд Ro 5-4864 вызывал апоптоз в крысиных тимоцитах [52]. Ro 5-4864 продемонстрировал проапоптотический эффект в клетках аденокарциномы ободочной кишки со 2-ой степенью клеточной анаплазии [34]. В. Chelli и соавт. [11] в исследованиях на клетках глиомы крыс С6 доказали, что после воздействия Ro 5-4864 или РК 11195 происходит апоптотическая гибель клеток за счет фрагментации ДНК и уплотнения хроматина. Ro 5-4864 оказывал проапоптотический эффект на клетки нейробластомы [23]. При этом необходимо отметить, что концентрации лигандов TSPO в исследованиях, демонстрирующих проапоптотический эффект были практически одинаковы. Ro 5-4864, подобно другим лигандам TSPO, индуцирует действие различных препаратов — дексаметазона и этопозида в тимоцитах [52], колхицина в клетках мозжечка [27], антител к CD-95 [13] и т.д. В связи с вышесказанным становится очевидным тот факт, что изучение синергетических проапоптотических эффектов лигандов TSPO при лечении ряда злокачественных новообразований позволит уменьшить дозы противоопухолевых препаратов, а также повысить эффективность проводимой терапии.

Таким образом, TSPO — белок-транслокатор с молекулярной массой 18 кДа, основные функции которого связаны с регуляцией стероидогенеза, иммунного ответа, стресс-адаптации, клеточной пролиферации и апоптоза. Особенности экспрессии, распределения TSPO при различных злокачественных новообразованиях, а также действия его высокоаффинных лигандов позволяют рассматривать данный белок как перспективную молекулярную мишень в диагностике и лечении онкологических заболеваний.

Литература

1. Alana M., Kassiou S., Kassiou M. The translocator protein // *J. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 52. — P. 677–680.
2. Anholt R.R.H., Pedersen P.L., De Souza E.B., Snyder S.H. The peripheral-type benzodiazepine receptor: localization to the mitochondrial outer membrane // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261. — P. 576–583.
3. Artemenko I.P., Zhao D., Hales D.B., Jefcoate C.R. Mitochondrial processing of newly synthesized StAR, but not total StAR, mediates cholesterol transport to cytochrome P450 side chain cleavage enzyme in adrenal cells // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 46583–46595.

4. Banker D.E., Cooper J.J., Fennell D.A. et al. PK11195, a peripheral benzodiazepine receptor ligand, chemosensitizes acute myeloid leukemia cells to relevant therapeutic agents by more than one mechanism // *Leuk. Res.* — 2002. — Vol. 26. — P. 91–106.
5. Batarseh A., Li J., Papadopoulos V. Protein kinase C epsilon regulation of translocator protein (18 kDa) Tspo gene expression is mediated through a MAPK pathway targeting STAT3 and c-Jun transcription factors // *Biochem.* — 2010. — Vol. 49. — P. 4766–4778.
6. Batarseh A., Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18kDa (TSPO) expression in health and disease states // *Molec. Cell. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 327. — P. 1–12.
7. Bormann J., Ferrero P., Guidotti A., Costa E. Neuropeptide modulation of GABA receptor C1- channels // *Regulatory Peptides.* — 1985. — Vol. 4. — P. 33–38.
8. Braestrup C., Squires R.F. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding // *PNAS.* — 1977. — Vol. 74. — P. 3805–3809.
9. Buck J.R., McKinley E.T., Hight M.R., Fu A. Quantitative, preclinical PET of translocator protein expression in glioma using 18F-N-fluoroacetyl-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2-phenoxyaniline // *J. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 52. — P. 107–114.
10. Chelli B., Falleni A., Salvetti F. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor ligands: mitochondrial permeability transition induction in rat cardiac tissue // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 61. — P. 695–705.
11. Chelli B., Lena A., Vanacore R. et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands: mitochondrial transmembrane potential depolarization and apoptosis induction in rat C6 glioma cells // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 68. — P. 125–134.
12. Da Settimo F., Simorini F., Taliani S. et al. Anxiolytic-like effects of N,N-dialkyl-2-phenylindol-3-ylglyoxylamides by modulation of translocator protein promoting neurosteroid biosynthesis // *J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 51. — P. 5798–5806.
13. Decaudin D., Castedo M., Nemat F. et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands reverse apoptosis resistance of cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1388–1393.
14. Delavoie F., Li H., Hardwick M. et al. In vivo and in vitro peripheral-type benzodiazepine receptor polymerization: functional significance in drug ligand and cholesterol binding // *Biochem.* — 2003. — Vol. 42 — P. 4509–4519.
15. Dolder M., Wendt S., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in contact sites: interaction with porin and adenine nucleotide translocase, role in permeability transition and sensitivity to oxidative damage // *Biol. Signals Recept.* — 2001. — Vol. 10. — P. 93–111.
16. Fafalios A., Akhavan A., Parwani A.V. et al. Translocator protein blockade reduces prostate tumor growth // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 61–77.
17. Favreau F., Rossard L., Zhang K. et al. Expression and modulation of translocator protein and its partners by hypoxia reoxygenation or ischemia and reperfusion in porcine renal models // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2009. — Vol. 297. — P. 177–190.
18. Ferzaz B., Braut E., Bourliand G. et al. SSR180575 (7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide), a peripheral benzodi-

- azepine receptor ligand, promotes neuronal survival and repair // *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*. — 2002. — Vol. 301. — P. 1067–1078.
19. File S.E., Pellow S. Ro5-4864, a ligand for benzodiazepine micromolar and peripheral binding sites: antagonism and enhancement of behavioural effects // *Psychopharmacol.* — 1983. — Vol. 80. — P. 166–170.
 20. Galiègue S., Casellas P., Kramar A. et al. Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 2058–2064.
 21. Gavish M., Bachman I., Shoukrun R. et al. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51. — P. 629–650.
 22. Guillon J., Boulouard M., Lelong V. et al. Synthesis and preliminary behavioural evaluation in mice of new 3-aryl-3-pyrrol-1-ylpropanamides, analogues of FGIN-1-27 and FGIN-1-43 // *J. Pharmacy and Pharmacol.* — 2001. — Vol. 53. — P. 1561–1568.
 23. Ha J.H., Lee J.T., Cho I.H. et al. Upregulation of PBR mRNA expression in human neuroblastoma cells by flavonoids // *Phytomedicine*. — 2007. — Vol. 14. — P. 232–235.
 24. Han Z., Slack R.S., Li W., Papadopoulos V. Expression of peripheral benzodiazepine receptor (PBR) in human tumors: relationship to breast, colorectal, and prostate tumor progression // *J. Recept. Signal Transduct. Res.* — 2003. — Vol. 23. — P. 225–238.
 25. Hicsonmez G. The effect of steroid on myeloid leukemic cells: the potential of short-course high-dose methylprednisolone treatment in inducing differentiation, apoptosis and in stimulating myelopoiesis // *Leuk. Res.* — 2006. — Vol. 30. — P. 60–68.
 26. Ji B., Maeda J., Sawada M. et al. Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies // *J. of Neuroscience*. — 2008. — Vol. 28. — P. 12255–12267.
 27. Jorda E.G., Jimenez A., Verdaguer E. et al. Evidence in favour of a role for peripheral-type benzodiazepine receptor ligands in amplification of neuronal apoptosis // *Apoptosis*. — 2005. — Vol. 10. — P. 91–104.
 28. Kabat C.C., Etgen A.M., Rohan T.E. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2010. — Vol. 19. — P. 2421–2427.
 29. Lacapere J.J., Papadopoulos V. Peripheral-type benzodiazepine receptor: structure and function of a cholesterol-binding protein in steroid and bile acid biosynthesis // *Steroids*. — 2003. — Vol. 68. — P. 569–585.
 30. Larochette N., Decaudin D., Jacotot E. et al. Arsenite induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore // *Exp. Cell Res.* — 1999. — Vol. 249. — P. 413–421.
 31. Le Fur G., Perrier M.L., Vaucher N. et al. Peripheral benzodiazepine binding sites: effect of PK 11195, 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isouquinolinecarboxamide: I. In vitro studies; II. In vivo studies // *Life Sci.* — 1983. — Vol. 32. — P. 1839–1856.
 32. Li W., Hardwick M.J., Rosenthal D. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor overexpression and knockdown in human breast cancer cells indicate its prominent role in tumor cell proliferation // *Biochem. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 73. — P. 491–503.
 33. Maaser K., Grabowski P., Sutter A.P. et al. Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8. — P. 3205–3209.
 34. Maaser K., Hopfner M., Jansen A. et al. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells // *Brit. J. Cancer*. — 2001. — Vol. 85. — P. 1771–1780.
 35. Marselli L., Trincavelli L., Santangelo C. et al. The role of peripheral benzodiazepine receptors on the function and survival of isolated human pancreatic islets // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 207–214.
 36. Mastorakos G., Pavlatou M., Diamanti-Kandarakis E., Chrousos G.P. Exercise and the stress system // *Hormones (Athens)*. — 2005. — Vol. 4. — P. 73–89.
 37. McEnery M.W., Snowman A.M., Trifiletti R.R., Snyder S.H. Isolation of the mitochondrial benzodiazepine receptor: association with the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide carrier // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89. — P. 3170–3174.
 38. Miller L., Hunt J.S. Sex steroid hormones and macrophage function // *Life Sci.* — 1996. — Vol. 59. — P. 1–14.
 39. Miyoshi M., Ito H., Arakawa R. et al. Quantitative analysis of peripheral benzodiazepine receptor in the human brain using PET with 11C-AC-5216 // *J. Nucl. Med.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1095–1101.
 40. Okaro A.C., Fennell D.A., Corbo M. et al. PK11195, a mitochondrial benzodiazepine receptor antagonist, reduces apoptosis threshold in Bcl-X(L) and Mcl-1 expressing human cholangiocarcinoma cells // *Gut*. — 2002. — Vol. 51. — P. 556–561.
 41. Okubo T., Yoshikawa R., Chaki S. et al. Design, synthesis and structure-affinity relationships of aryloxyanilide derivatives as novel peripheral benzodiazepine receptor ligands // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2004. — Vol. 12. — P. 423–438.
 42. Okuyama S., Chaki S., Yoshikawa R. et al. Neuropharmacological profile of peripheral benzodiazepine receptor agonists, DAA1097 and DAA1106 // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 64. — P. 1455–1464.
 43. Papadopoulos V. In search of the function of the peripheral-type benzodiazepine receptor // *Endocr. Res.* — 2004. — Vol. 30. — P. 677–684.
 44. Papadopoulos V., Amri H., Boujrad N. et al. Peripheral benzodiazepine receptor in cholesterol transport and steroidogenesis // *Steroids*. — 1997. — Vol. 62. — P. 21–28.
 45. Papadopoulos V., Amri H., Li H. et al. Targeted disruption of the peripheral-type benzodiazepine receptor gene inhibits steroidogenesis in the R2C Leydig tumor cell line // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 32129–32135.
 46. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R. et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 27. — P. 402–409.
 47. Papadopoulos V., Boujrad N., Ikonovic M.D. et al. Topography of the Leydig cell mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor // *Mol. Cell Endocrinol.* — 1994. — Vol. 104. — P. 5–9.
 48. Ravagnan L., Marzo I., Costantini P. et al. Lonidamine triggers apoptosis via a direct, Bcl-2-inhibited effect on the mitochondrial permeability transition pore // *Oncogene*. — 1999. — Vol. 18. — P. 2537–2546.

49. Ruksha T.G. Steroidogenesis-related proteins expression in skin cells // *Tsitologiya (Цитология)*. — 2009. — Vol. 51. — P. 940–944.
50. Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation by ACTH of steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex // *Can. J. Biochem. Cell Biol.* — 1983. — Vol. 61. — P. 692–707.
51. Sutter A.P., Maaser K., Hopfner M. et al. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human esophageal cancer cells // *Int. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 102. — P. 318–327.
52. Tanimoto Y., Onishi Y., Sato Y., Kizaki H. Benzodiazepine receptor agonists modulate thymocyte apoptosis through reduction of the mitochondrial transmembrane potential // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 79. — P. 177–183.
53. Tsujishida Y., Hurley J.H. Structure and lipid transport mechanism of a StAR-related domain // *Nat. Struct. Biol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 408–414.
54. Tuckey R.C., Headlam M.J., Bose H.S., Miller W.L. Transfer of cholesterol between phospholipids vesicles mediated by the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 47123–47128.
55. Veenman L., Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development // *Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 110. — P. 503–524.
56. Veenman L., Leschiner S., Spanier I. et al. PK11195 attenuates kainic acid-induced seizures and alterations in peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) components in the rat brain // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 80. — P. 917–927.
57. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-Like Functions of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Regulation of Apoptosis and Steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2385–2405.
58. Vyssokikh M.Y., Brdiczka D. The function of complexes between the outer mitochondrial membrane pore (VDAC) and the adenine nucleotide translocase in regulation of energy metabolism and apoptosis // *Acta. Biochim. Pol.* — 2003. — Vol. 50. — P. 389–404.
59. West L.A., Horvat R.D., Roess D.A. et al. Steroidogenic acute regulatory protein and peripheral-type benzodiazepine receptor associate at the mitochondrial membrane // *Endocrinology*. — 2001. — Vol. 142. — P. 502–505.

Поступила в редакцию 14.05.2012