

## БИОХИМИЯ

УДК 577.12/577.17

## МАЛЫЕ БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА И ДИАБЕТ

М.В. Судницына, Н.Б. Гусев

(кафедра биохимии; e-mail: nbgusev@mail.ru)

Обзор посвящен анализу возможного участия малых белков теплового шока в различных клеточных процессах, возникающих при диабете. Показано, что диабет приводит к метаболическому стрессу, сопровождающемуся изменением обмена углеводов, накоплением продуктов гликирования и гликозилирования, модуляцией активности протеинкиназ, изменением редокс состояния клетки и увеличением концентрации активных форм кислорода. Все эти процессы могут активировать экспрессию малых белков теплового шока. Диабет вызывает увеличение концентрации некоторых малых белков теплового шока в сердце, сетчатке, некоторых отделах мозга, а также в клетках почек. Повышение концентрации малых белков теплового шока может улучшать эффективность передачи сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки, защищает клетки от окислительного стресса и предотвращает их апоптоз. Проанализированы различные способы повышения уровня экспрессии малых белков теплового шока. Подробно рассмотрены различные механизмы ковалентной модификации малых белков теплового шока под действием углеводов и продуктов их метаболизма. Приведены данные, свидетельствующие о том, что гипергликемия сопровождается модификацией различных аминокислотных остатков в составе малых белков теплового шока, и это может приводить к изменению их структуры, химическому “сшиванию” и изменению их физиологически важных свойств. Дальнейшее подробное исследование малых белков теплового шока может позволить использовать эти белки в качестве одной из возможных перспективных мишеней при разработке методов лечения диабета.

**Ключевые слова:** малые белки теплового шока, диабет, метаболический стресс, углеводный обмен, обзор.

Диабет является широко распространенным тяжелым заболеванием, в ходе которого происходит повреждение сосудов и многих внутренних органов [1]. Причиной возникновения диабета может быть как недостаточный синтез инсулина (при диабете первого типа), так и потеря чувствительности органов-мишеней к инсулину (при диабете второго типа). Конечным результатом обоих этих процессов является неспособность органов и тканей поглощать глюкозу из крови, следствием чего является гипергликемия. Считается, что гипергликемия влияет как минимум на пять взаимосвязанных процессов — полиольный путь превращения углеводов, накопление конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGE), активацию многофункциональной протеинкиназы С (ПКС), гликозилирование регуляторных белков и факторов транскрипции, и, наконец, уровень активных форм кислорода [2]. Каждый из перечисленных процессов затрагивает большое количество различных белков и ферментов и из-за своей сложности не может быть подробно проанализирован в миниобзоре. Все перечисленные процессы в той или иной степени нарушают гомеостаз и переводят клетку в состояние стресса. Данный обзор посвящен анализу механизма функционирования малых бел-

ков теплового шока человека в условиях стресса, вызванного гипергликемией.

Малые белки теплового шока (small heat shock proteins, sHsp) образуют большое семейство, в состав которого входят белки, имеющие в своей структуре консервативный  $\alpha$ -кристаллиновый домен [3]. Момеры этих белков имеют сравнительно малый молекулярный вес (12–43 кДа) и склонны к образованию крупных гомо- или гетероолигомерных комплексов [3, 4]. В организме человека синтезируется 10 различных малых белков теплового шока (HspB1—HspB10). Эти белки предотвращают накопление агрегатов неправильно свернутых или частично денатурированных белков, стабилизируют цитоскелет, участвуют в регуляции редокс-состояния клетки, обладают антиапоптотической активностью и выполняют множество других функций, направленных на поддержание клеточного гомеостаза и ликвидацию последствий, вызванных различными стрессорными воздействиями. Попытаемся проанализировать роль sHsp при диабете.

В литературе нет единого мнения о том, каким образом диабет влияет на уровень экспрессии sHsp. Получены довольно противоречивые данные об уровне HspB1 и аутоантител на этот белок в крови здоровых людей и пациентов, страдающих диабетом перво-

го или второго типа. В исследовании, проведенном на большой группе пациентов, больных диабетом первого типа, было установлено, что диабет сопровождается повышенным уровнем HspB1 в крови и что уровень этого белка в крови может быть использован в качестве маркера диабетической невропатии [5]. В то же время попытка использовать аутоантитела на HspB1 в качестве маркера повреждения сосудов, вызванного диабетом первого типа, не увенчалась успехом [6]. Тем не менее было установлено, что у пациентов с пониженной толерантностью к глюкозе сердечно-сосудистые заболевания коррелировали с достоверным увеличением уровня HspB1 в крови [7]. Предполагается, что HspB1 может попадать в кровь из тканей, в которых при диабете первого типа усиливается синтез этого белка. Увеличение уровня HspB1 в крови может сопровождаться увеличением уровня аутоантител на этот белок, и эти аутоантитела могут проникать в клетки нервной системы и вызывать их апоптоз, следствием чего могут быть различные симптомы, сопровождающие невропатию [8]. В другом исследовании, проведенном на пациентах, страдающих диабетом второго типа, были получены прямо противоположные результаты. Было установлено, что у больных диабетом второго типа уровень HspB1 в крови ниже, чем у здоровых людей [9]. Для объяснения этого противоречия можно выдвинуть несколько предположений. Например, нельзя исключить того, что механизмы регуляции экспрессии и освобождения HspB1 в кровь при диабете первого и второго типа различны. Кроме того, учитывая возможность наличия аутоантител на HspB1 в крови различных пациентов, точное определение концентрации HspB1 оказывается достаточно сложной задачей.

Считается, что в тканях, чувствительных к инсулину (скелетная мышца, сердце, печень, моноциты), диабет сопровождается уменьшением внутриклеточного уровня некоторых белков теплового шока, таких как Hsp70 (Hsp72) и гемоксигеназа (Hsp32) [10]. В то же время при экспериментальном диабете, вызванном введением стрептозоцина, происходит увеличение уровня HspB2, HspB3 и HspB5 ( $\alpha$ B-кристаллина) без изменения уровня HspB1 и при понижении уровня HspB6 в сердце [11]. Сходные изменения в уровне малых белков теплового шока наблюдались при стрептозоцин-вызванном диабете в сетчатке и в хрусталике, где обнаруживался повышенный уровень  $\alpha$ A- и  $\alpha$ B-кристаллина (HspB4, HspB5) и HspB8 без изменения уровня HspB1 и при понижении уровня HspB6 [12, 13]. Аналогичное увеличение уровня всех типов кристаллинов наблюдали в сетчатке генетической линии мышей *Ins2Akita*, имитирующей диабет первого типа, а также у мышей с экспериментально вызванным стрептозоцином диабетом [14]. В этом исследовании было показано, что при диабете первого типа повышенный уровень  $\alpha$ -кристаллинов повышает выживаемость клеток, однако, судя по всему, в условиях диабета синтезированный кристаллин подвергается посттрансляционным модификациям и это

ослабляет его взаимодействие с проапоптотическим белком Вах и поэтому даже повышенный уровень синтеза кристаллинов не спасает клетки сетчатки от апоптоза [14]. Экспериментальный диабет, вызванный введением стрептозоцина, сопровождается заметным увеличением уровня HspB1 в гиппокампе [15]. Считается, что основным сигналом для увеличенного синтеза HspB1 в гиппокампе является окислительный стресс [15] и что повышенный синтез HspB1 защищает клетки гиппокампа от апоптоза [16].

Аналогичные результаты были получены при исследовании клеток почек. Инкубация срезов почек или подоцитов в среде с высокой концентрацией глюкозы, а также опыты, проведенные на крысах с экспериментальным диабетом, вызванным стрептозоцином, показали, что в условиях диабета усиливается синтез HspB1 [17, 18]. В другом исследовании, проведенном на подоцитах, культивируемых в присутствии высоких концентраций глюкозы, или на крысах с экспериментальным диабетом, вызванным стрептозоцином, не было выявлено значительного повышения уровня HspB1, однако было отмечено значительное увеличение уровня фосфорилирования этого белка [19]. Любопытно отметить, что указанные изменения наблюдались только на начальных стадиях развития диабета, позднее уровень фосфорилирования HspB1 возвращался к исходному контрольному уровню и это сопровождалось развитием альбуминурии, свидетельствующей о том, что компенсаторные резервы организма оказываются исчерпанными и начинают проявляться симптомы диабетической нефропатии [19]. Полученные результаты позволяют заключить, что HspB1 и, вероятно, его фосфорилированные формы участвуют в защите клеток почек от апоптоза, вызванного высокими концентрациями глюкозы, и/или участвуют в стабилизации цитоскелета и поэтому могут играть важную роль в защите от диабетической нефропатии [17].

Диабет и сопровождающая его гипергликемия приводят к изменению уровня фосфорилирования определенных участков кристаллина и HspB1, а также к перемещению sHsp из цитозоля на цитоскелет или во фракцию нерастворимых белков [11, 12, 14, 17]. Это может быть связано с тем, что в условиях стресса малые белки теплового шока взаимодействуют с поврежденными или частично денатурированными белками и образуют либо очень крупные олигомерные комплексы, либо перемещаются на поврежденный сократительный аппарат, либо, наконец, подвергаются химическому "сшиванию" под действием соединений, образующихся в ходе метаболизма сахаров. Следствием всех этих событий является перенасыщение sHsp белками-субстратами и уменьшение концентрации свободных малых белков теплового шока, что неминуемо приводит к ослаблению их влияния на контролируемые ими внутриклеточные процессы, такие как апоптоз или редокс-состояние клеток. В этой связи высказывается гипотеза, соглас-

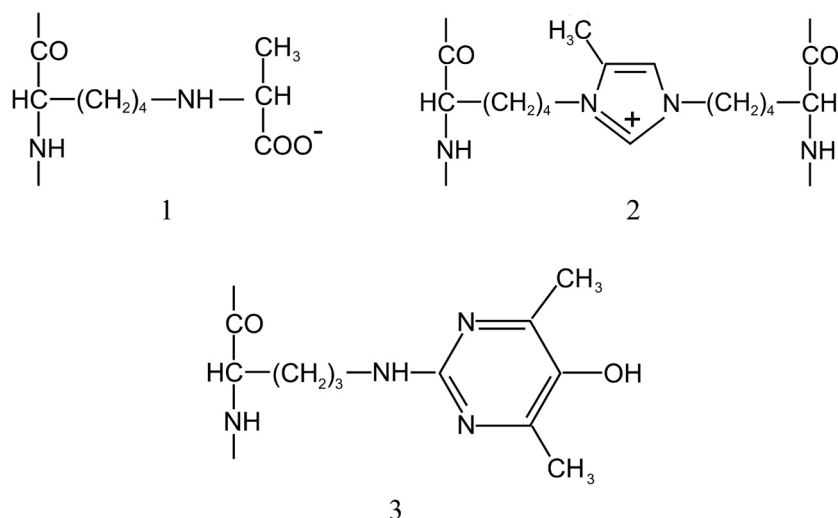
но которой увеличение уровня внутриклеточных sHsp должно улучшать состояние больных диабетом [10, 20, 21]. Это может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, установлено, что малые белки теплового шока связываются и ингибируют активность двух протеинкиназ (JNK и IKK $\beta$ ), способных фосфорилировать (и таким образом “выключать”) субстрат инсулинового рецептора (СИР) по остаткам серина. Ингибирование JNK и IKK $\beta$  малыми белками теплового шока обеспечивает более эффективную передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки и повышает чувствительность тканей к инсулину [21]. Во-вторых, как уже отмечалось, sHsp играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного потенциала клетки [22], поэтому увеличение уровня малых белков теплового шока способствует защите клетки от активных форм кислорода, считающихся одним из главных индукторов патологических процессов, сопровождающих диабет. Наконец, в-третьих, sHsp обладают выраженной антиапоптотической активностью, которая обусловлена как регулированием активности определенных протеинкиназ (JNK, PI3K, Akt), так и связыванием цитохрома с и проапоптотического белка Bax [4]. Поэтому увеличение уровня sHsp способствует улучшению выживаемости  $\beta$ -клеток островков Лангерганса в условиях стрептозоцин-вызванного диабета [23]. Предложено несколько путей повышения уровня sHsp. В экспериментальных условиях уровень малых белков теплового шока может быть повышен на генетическом уровне. Об этом свидетельствуют опыты, проведенные на трансгенных мышах, экспрессирующих HspB1 человека в сенсорных и моторных нейронах. В условиях экспериментального диабета, вызванного введением стрептозоцина, трансгенные мыши с высоким внутриклеточным уровнем HspB1 оказались защищенными от целого ряда неврологических повреждений, возникающих при диабете. При этом сенсорные нейроны были защищены в большей степени, чем моторные нейроны [24]. Уровень малых белков теплового шока может быть повышен путем гипертермии отдельных органов или тканей или всего организма в целом [10]. Оказалось, что даже кратковременный тепловой шок (15-минутный сеанс один раз в неделю) заметно улучшает состояние больных диабетом второго типа или тучных пациентов [10]. Следует, однако, отметить, что тепловой шок всего организма может по-разному влиять на экспрессию HspB1 в разных тканях. Например, было показано, что тепловой шок повышает уровень HspB1 в почках, сердце и печени крыс с диабетом, вызванным стрептозоцином, однако не влияет на уровень HspB1 в скелетных мышцах [25]. Описано несколько химических соединений, применение которых способствует увеличению синтеза малых белков теплового шока. Среди этих соединений можно упомянуть биофлавоноид нарингин [26], полифенол резвератрол [27], а также куркумин, капсаицин, производные гидроксамовой кислоты и многие другие соединения [10]. Но надо

отметить, что указанные соединения могут по-разному влиять на разные органы и ткани. Так, например, резвератрол способствует увеличению синтеза HspB1 в клетках эндотелия [27] и одновременно с этим подавляет синтез HspB1 в клетках MCF-7 рака молочной железы [28].

Как уже отмечалось, гипергликемия, являющаяся следствием диабета, сопровождается накоплением химически модифицированных белков, свойства которых отличаются от свойств немодифицированных интактных белков. Это особенно характерно для хрусталика глаза, органа, в котором за все время жизни человека практически не происходит обновления белков. По мере старения в хрусталике накапливаются химически модифицированные кристаллины, что является одной из причин помутнения хрусталика и развития катаракты [29]. В настоящее время описано огромное количество различных посттрансляционных модификаций кристаллинов, из которых более 15 модификаций связаны с накоплением так называемых конечных продуктов гликирования (AGE) [29, 30]. Будучи альдегидами или кетонами, сахара и особенно их производные (такие, как глиоксаль или метилглиоксаль) могут осуществлять неэнзиматическую модификацию остатков лизина, аргинина, гистидина и цистеина и/или приводить к химическому “сшиванию” кристаллинов [31, 32]. Очевидно, что в условиях гипергликемии скорость и эффективность гликирования резко возрастает, что ускоряет процессы старения хрусталика и увеличивает вероятность его помутнения. Установлено, что под действием сахаров и их производных химической модификации в первую очередь подвергаются остатки лизина, расположенные в высокоподвижных C-концевых (Lys 166, 174, 175  $\alpha$ B-кристаллина или Lys 166  $\alpha$ A-кристаллина) или N-концевых (Lys 11  $\alpha$ A-кристаллина) доменах кристаллинов [30]. Судя по всему, модификация указанных остатков не приводит к драматическим изменениям структуры или шапероноподобной активности (т.е. способности связывать денатурированные белки и предотвращать их агрегацию) кристаллинов [33]. В то же время избирательная модификация Lys90  $\alpha$ B-кристаллина, расположенного поблизости от участков связывания белков-субстратов, приводит как к изменению гидрофобных свойств, так и шапероноподобной активности этого белка [34]. Следует особо подчеркнуть, что в ходе модификации могут образовываться несколько разных производных лизина ( $N_\epsilon$ -карбоксиметил- и  $N_\epsilon$ -карбоксиэтил-производные лизина), а также производные имидазоллизина (1,3-ди( $N_\epsilon$ -лизин)-4-метил-имидазолиум) (рисунок). В последнем случае происходит “сшивание” расположенных поблизости остатков лизина, принадлежащих соседним молекулам кристаллина (рисунок). При диабете вероятность “сшивания” кристаллинов резко возрастает [35].

Еще более существенные изменения происходят при модификации остатков аргинина кристаллинов.





Некоторые конечные продукты гликирования. 1 —  $N_\epsilon$ -карбоксиэтил-лизин, 2 — 1,3-ди( $N_\epsilon$ -лизин)-4-метил-имидазолиум, 3 — аргпиримидин

Установлено, что при инкубации в присутствии низких концентраций (10—100 мкМ) метилглиоксаль (образующегося в ходе метаболизма глюкозы) происходит модификация определенных остатков  $\alpha$ A-кристаллина и HspB1 с образованием так называемых аргпиримидинов (рисунок), и такая модификация сопровождается изменением физико-химических свойств и увеличением шапероноподобной активности [36]. Модификация другими сахарами или их производными, а также продуктами метаболизма аскорбиновой кислоты не оказывала подобного влияния на свойства  $\alpha$ A-кристаллина. Высказывается предположение, что модификация только определенных остатков (Arg21, 49 и 103) приводит к увеличению шапероноподобной активности  $\alpha$ A-кристаллина [36, 37]. Дальнейшие исследования подтвердили, что в определенных условиях модификация кристаллина метилглиоксалем действительно сопровождается увеличением шапероноподобной активности, измеренной *in vitro*, однако одновременно с этим происходит химическое «сшивание» кристаллина и увеличивается скорость его протеолиза [38]. Следует отметить, что предварительная модификация одних остатков может влиять на изменения структуры и свойств кристаллинов, вызываемые модификациями других остатков. Так, например, предварительная модификация остатков лизина уксусным ангидридом предотвращает «сшивание» кристаллинов, вызываемое метилглиоксалем, и усиливает вызванное метилглиоксалем увеличение шапероноподобной активности кристаллинов. Кроме того, модификация метилглиоксалем может увеличивать антиапоптотическую активность кристаллина HspB1 [39]. Высказывается предположение, что вызванное метилглиоксалем увеличение шапероноподобной и антиапоптотической активности кристаллина является выработанным в ходе эволюции механизмом защиты белков от метаболического стресса [36] и может быть дополнительно усилено

при приеме аспирина, способного модифицировать остатки лизина и цистеина.

В определенной степени с этим предположением согласуются данные, полученные при исследовании другого малого белка теплового шока — HspB1. Было установлено, что в некоторых тканях (клетки эндотелия, мезангиальные клетки почек, клетки некоторых опухолей) HspB1 является одним из главных белков, подвергающихся модификации метилглиоксалем [40—43]. В ходе модификации метилглиоксалем на месте Arg188 HspB1 образуется остаток аргпиримидина и это способствует стабилизации четвертичной структуры и увеличивает антиапоптотическую активность HspB1 [42]. С этими экспериментальными данными согласуются результаты, полученные на двух формах

немелкоклеточного рака легких. В клетках чешуйчатой карциномы уровень аргпиримидина в HspB1 был выше, чем уровень аргпиримидина в клетках аденокарциномы. При этом уровень активности каспаз в клетках чешуйчатой карциномы был ниже, чем в клетках аденокарциномы и клетки чешуйчатой карциномы были более устойчивы к действию цисплатина (химиопрепарата, используемого в онкологии), чем клетки аденокарциномы [41]. Представленные данные свидетельствуют о том, что модификация HspB1 метилглиоксалем увеличивает его антиапоптотическую активность. Если это заключение действительно справедливо, то можно высказать некоторые предположения о том, почему опухолевые клетки зачастую оказываются крайне устойчивыми к действию различных химиопрепаратов. Известно, что, как правило, опухолевые клетки получают энергию за счет активации процессов гликолиза, побочными продуктами которого являются глиоксаль и метилглиоксаль. Накопление этих  $\alpha$ -оксаальдегидов увеличивает вероятность модификации HspB1 и таким образом усиливает его антиапоптотическую активность, предотвращая гибель опухолевых клеток под действием химиопрепаратов. Это предположение нуждается в тщательной экспериментальной проверке, потому что, хотя считается, что модификация метилглиоксалем увеличивает антиапоптотическую активность HspB1, модифицированный белок слабее взаимодействует с цитохромом c [43].

Завершая обзор, можно заключить, что диабет нарушает гомеостаз и переводит органы и ткани организма в состояние метаболического стресса. Следствием этого стресса является накопление необычных метаболитов, ковалентная модификация белков, изменение активности многих регуляторных ферментов (таких, как различные протеинкиназы), увеличение содержания активных форм кислорода и изменение многих других важных параметров. В этих условиях резко возрастает роль сложной системы белков

теплового шока и в том числе малых белков теплового шока, которые предотвращают агрегацию неправильно свернутых и частично денатурированных белков, стабилизируют цитоскелет, участвуют в регуляции ряда ферментов, обеспечивают поддержание окислительно-восстановительного потенциала и контролируют процессы пролиферации и апоптоза. Все это делает целесообразным дальнейшее подробное исследование роли малых белков теплового шока при

диабете, а также поиск путей направленного изменения уровня sHsp в определенных тканях, что может быть важным при разработке новых подходов лечения различных форм диабета.

\* \* \*

Работа была поддержана Российским научным фондом (грант № 14-35-00026).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dedov I.I. Diabetes mellitus-a dangerous treat to the mankind // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2012. N 1. P. 7—13.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. N 6865. P. 813—820.
3. Basha E., O'Neill H., Vierling E. Small heat shock proteins and alpha-crystallins: dynamic proteins with flexible functions // *Trends Biochem. Sci.* 2012. Vol. 37. N 3. P. 106—117.
4. Mymrikov E.V., Seit-Nebi A.S., Gusev N.B. Large potentials of small heat shock proteins // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. N 4. P. 1123—1159.
5. Gruden G., Bruno G., Chaturvedi N., Burt D., Schalkwijk C., Pinach S., Stehouwer C.D., Witte D.R., Fuller J.H., Perin P.C., Group E.P.C.S. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. N 7. P. 1966—1970.
6. Burt D., Bruno G., Chaturvedi N., Schalkwijk C., Stehouwer C.D., Witte D.R., Fuller J.H., Pinach S., Perin P.C., Gruden G. Anti-heat shock protein 27 antibody levels and diabetes complications in the EURODIAB study // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. N 7. P. 1269—1271.
7. Burut D.F., Borai A., Livingstone C., Ferns G. Serum heat shock protein 27 antigen and antibody levels appear to be related to the macrovascular complications associated with insulin resistance: a pilot study // *Cell Stress Chaperones.* 2010. Vol. 15. N 4. P. 379—386.
8. Tezel G., Wax M.B. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. N 10. P. 3552—3562.
9. Pourhamidi K., Dahlin L.B., Boman K., Rolandsson O. Heat shock protein 27 is associated with better nerve function and fewer signs of neuropathy // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54. N 12. P. 3143—3149.
10. Hooper P.L., Balogh G., Rivas E., Kavanagh K., Vigh L. The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes // *Cell Stress Chaperones.* 2014. Vol. 19. N 4. P. 447—464.
11. Reddy V.S., Kumar C.U., Raghu G., Reddy G.B. Expression and induction of small heat shock proteins in rat heart under chronic hyperglycemic conditions // *Arch. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 558. P. 1—9.
12. Reddy V.S., Raghu G., Reddy S.S., Pasupulati A.K., Suryanarayana P., Reddy G.B. Response of small heat shock proteins in diabetic rat retina // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. Vol. 54. N 12. P. 7674—7682.
13. Kumar P.A., Haseeb A., Suryanarayana P., Ehtesham N.Z., Reddy G.B. Elevated expression of lpha- and alphaB-crystallins in streptozotocin-induced diabetic rat // *Arch. Biochem. Biophys.* 2005. Vol. 444. N 2. P. 77—83.
14. Losiewicz M.K., Fort P.E. Diabetes impairs the neuroprotective properties of retinal alpha-crystallins // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52. N 9. P. 5034—5042.
15. Mastrocola R., Barutta F., Pinach S., Bruno G., Perin P.C., Gruden G. Hippocampal heat shock protein 25 expression in streptozotocin-induced diabetic mice // *Neuroscience.* 2012. Vol. 227. P. 154—162.
16. Akbar M.T., Lundberg A.M., Liu K., Vidyadaran S., Wells K.E., Dolatshad H., Wynn S., Wells D.J., Latchman D.S., de Belleruche J. The neuroprotective effects of heat shock protein 27 overexpression in transgenic animals against lpha\_i-induced seizures and hippocampal cell death // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 22. P. 19956—19965.
17. Sanchez-Nino M.D., Sanz A.B., Sanchez-Lopez E., Ruiz-Ortega M., Benito-Martin A., Saleem M.A., Mathieson P.W., Mezzano S., Egido J., Ortiz A. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II // *Lab. Invest.* 2012. Vol. 92. N 1. P. 32—45.
18. Dunlop M.E., Muggli E.E. Small heat shock protein alteration provides a mechanism to reduce mesangial cell contractility in diabetes and oxidative stress // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. N 2. P. 464—475.
19. Dai T., Natarajan R., Nast C.C., LaPage J., Chuang P., Sim J., Tong L., Chamberlin M., Wang S., Adler S.G. Glucose and diabetes: effects on podocyte and glomerular p38MAPK, heat shock protein 25, and actin cytoskeleton // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. N 5. P. 806—814.
20. McCarty M.F. Induction of heat shock proteins may combat insulin resistance // *Med. Hypotheses.* 2006. Vol. 66. N 3. P. 527—534.
21. Simar D., Jacques A., Caillaud C. Heat shock proteins induction reduces stress kinases activation, potentially improving insulin\_lpha\_ing in monocytes from obese subjects // *Cell Stress Chaperones.* 2012. Vol. 17. N 5. P. 615—621.
22. Arrigo A.P. Human small heat shock proteins: protein interactomes of homo- and hetero-oligomeric complexes: an update // *FEBS Lett.* 2013. Vol. 587. N 13. P. 1959—1969.
23. Dai T., Patel-Chamberlin M., Natarajan R., Todorov I., Ma J., LaPage J., Phillips L., Nast C.C., Becerra D., Chuang P., Tong L., de Belleruche J., Wells D.J., Wang Y., Adler S.G. Heat shock protein 27 overexpression mitigates cytokine-induced islet apoptosis and streptozotocin-induced diabetes // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150. N 7. P. 3031—3039.
24. Korngut L., Ma C.H., Martinez J.A., Toth C.C., Guo G.F., Singh V., Woolf C.J., Zochodne D.W. Overexpression of human HSP27 protects sensory neurons from diabetes // *Neurobiol. Dis.* 2012. Vol. 47. N 3. P. 436—443.

25. *Najemnikova E., Rodgers C.D., Locke M.* Altered heat stress response following streptozotocin-induced diabetes // *Cell Stress Chaperones*. 2007. Vol. 12. N 4. P. 342–352.
26. *Sharma A.K., Bharti S., Ojha S., Bhatia J., Kumar N., Ray R., Kumari S., Arya D.S.* Up-regulation of PPARgamma, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106. N 11. P. 1713–1723.
27. *Shao B., Tang M., Li Z., Zhou R., Deng Y., Nie C., Yuan Z., Zhou L., Tang M., Tong A., Wei Y.* Proteomics analysis of human umbilical vein endothelial cells treated with resveratrol // *Amino Acids*. 2012. Vol. 43. N 4. P. 1671–1678.
28. *Diaz-Chavez J., Fonseca-Sanchez M.A., Arechaga-Ocampo E., Flores-Perez A., Palacios-Rodriguez Y., Dominguez-Gomez G., Marchat L.A., Fuentes-Mera L., Mendoza-Hernandez G., Gariglio P., Lopez-Camarillo C.* Proteomic profiling reveals that resveratrol inhibits HSP27 expression and sensitizes breast cancer cells to doxorubicin therapy // *PloS ONE*. 2013. Vol. 8. N 5. e64378.
29. *Sharma K.K., Santhoshkumar P.* Lens aging: effects of crystallins // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. Vol. 1790. N 10. P. 1095–1108.
30. *Groenen P.J., Merck K.B., de Jong W.W., Bloemendal H.* Structure and modifications of the junior chaperone alpha-crystallin. From lens transparency to molecular pathology // *Eur. J. Biochem.* 1994. Vol. 225. N 1. P. 1–19.
31. *Argirov O.K., Lin B., Ortwerth B.J.* 2-ammonio-6-(3-oxidopyridinium-1-yl)hexanoate (OP-lysine) is a newly identified advanced glycation end product in cataractous and aged human lenses // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. N 8. P. 6487–6495.
32. *Ahmed N., Thornalley P.J., Dawczynski J., Franke S., Strobel J., Stein G., Haik G.M.* Methylglyoxal-derived hydroimidazolone advanced glycation end-products of human lens proteins // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003. Vol. 44. N 12. P. 5287–5292.
33. *Derham B.K., Harding J.J.* Effects of modifications of alpha-crystallin on its chaperone and other properties // *Biochem. J.* 2002. Vol. 364. Pt 3. P. 711–717.
34. *Bhattacharyya J., Shipova E.V., Santhoshkumar P., Sharma K.K., Ortwerth B.J.* Effect of a single AGE modification on the structure and chaperone activity of human alphaB-crystallin // *Biochemistry*. 2007. Vol. 46. N 50. P. 14682–14692.
35. *Nagaraj R.H., Shipanova I.N., Faust F.M.* Protein cross-linking by the Maillard reaction. Isolation, characterization, and in vivo detection of a lysine-lysine cross-link derived from methylglyoxal // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. N 32. P. 19338–19345.
36. *Nagaraj R.H., Oya-Ito T., Padayatti P.S., Kumar R., Mehta S., West K., Levison B., Sun J., Crabb J.W., Padival A.K.* Enhancement of chaperone function of alpha-crystallin by methylglyoxal modification // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42. N 36. P. 10746–10755.
37. *Biswas A., Miller A., Oya-Ito T., Santhoshkumar P., Bhat M., Nagaraj R.H.* Effect of site-directed mutagenesis of methylglyoxal-modifiable arginine residues on the structure and chaperone function of human alpha-crystallin // *Biochemistry*. 2006. Vol. 45. N 14. P. 4569–4577.
38. *Kumar M.S., Reddy P.Y., Kumar P.A., Suroliya I., Reddy G.B.* Effect of dicarbonyl-induced browning on alpha-crystallin chaperone-like activity: physiological significance and caveats of in vitro aggregation assays // *Biochem. J.* 2004. Vol. 379. Pt. 2. P. 273–282.
39. *Nahomi R.B., Oya-Ito T., Nagaraj R.H.* The combined effect of acetylation and glycation on the chaperone and anti-apoptotic functions of human alpha-crystallin // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. Vol. 1832. N 1. P. 195–203.
40. *Schalkwijk C.G., van Bezu J., van der Schors R.C., Uchida K., Stehouwer C.D., van Hinsbergh V.W.* Heat-shock protein 27 is a major methylglyoxal-modified protein in endothelial cells // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580. N 6. P. 1565–1570.
41. *van Heijst J.W., Niessen H.W., Musters R.J., van Hinsbergh V.W., Hoekman K., Schalkwijk C.G.* Argpyrimidine-modified Heat shock protein 27 in human non-small cell lung cancer: a possible mechanism for evasion of apoptosis // *Cancer Lett.* 2006. Vol. 241. N 2. P. 309–319.
42. *Sakamoto H., Mashima T., Yamamoto K., Tsuruo T.* Modulation of heat-shock protein 27 (Hsp27) anti-apoptotic activity by methylglyoxal modification // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. N 48. P. 45770–45775.
43. *Padival A.K., Crabb J.W., Nagaraj R.H.* Methylglyoxal modifies heat shock protein 27 in glomerular mesangial cells // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 551. N 1–3. P. 113–118.

Поступила в редакцию  
13.10.14

## SMALL HEAT SHOCK PROTEINS AND DIABETES

*M.V. Sudnitsyna, N.B. Gusev*

Review devoted to analysis of probable participation of small heat shock proteins in different cellular processes at diabetes. Diabetes causes the metabolic stress which is accompanied by the change of carbohydrate metabolism, accumulation of products of glycation and glycosylation, modulation of protein kinase activity, modulation of redox state of the cell and increase of reactive oxygen species. All these processes can increase expression of small heat shock proteins. Therefore diabetes increases the level of small heat shock proteins in the heart, retina, certain brain regions and in the kidney cells. Increase of the level of small heat shock proteins can improve transduction of insulin signal; protect the cell against oxidative stress and apoptosis. Different ways providing increase of the level of small heat shock proteins are analyzed. Different mechanisms of covalent modification of proteins by carbohydrates and their metabolites are described. The data are presented that indicate that hyperglycemia induces modification of different amino acid residues. This leads to the changes in the structure, chemical crosslinking and modulation of physiologically important properties of small

heat shock proteins. Further detailed investigation of small heat shock proteins might be important for utilization of these proteins as promising potential target for developing of new approaches for treatment of different forms of diabetes.

**Key words:** *small heat shock proteins, diabetes, metabolic stress, carbohydrate metabolism, review.*

#### **Сведения об авторах**

*Гусев Николай Борисович* — докт. биол. наук, чл.-корр. РАН, проф., зав кафедрой биохимии биологического факультета МГУ. Тел.: 7-495-939-27-47; e-mail: NBGusev@mail.ru

*Судницына Мария Викторовна* — канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии биологического факультета МГУ. Тел.: 7-495-939-27-47; e-mail: loksovitch@yandex.ru