

ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ГОРМОНОВ НА КЛЕТКИ ЖИВОТНЫХ

© М. С. Вильданова,^{1,*} Е. А. Смирнова^{1,2}

¹ Биологический факультет Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова, Москва, 119234,

и ² Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии РАСХН,
Москва, 127550;

* электронный адрес: vch41048@mail.ru

Растительные гормоны — сигнальные молекулы различной химической природы, выделяемые клетками растений и действующие в низкой концентрации как регуляторы их роста и дифференцировки. Определенные растительные гормоны имеют сходство с гормонами животных или могут вырабатываться их клетками. Ряд работ демонстрирует, что воздействие компонентов растительного происхождения, включая фитогормоны, значительно шире, чем представлялось ранее, однако до сих пор отсутствуют объективные критерии оценки влияния фитогормонов на физиологическое состояние клеток животного происхождения. Представленные в настоящем обзоре данные показывают, что жасминовая, абсцизовая и гиббереллиновая кислоты не являются нейтральными по отношению к клеткам животного происхождения и что реакция на них может носить как положительный, так и отрицательный характер.

Ключевые слова: растительные гормоны, жасминовая кислота, абсцизовая кислота, гиббереллиновая кислота.

Принятые сокращения: ЖК — жасминовая кислота, АБК — абсцизовая кислота, ГК — гиббереллиновая кислота, МЖ — метилжасмонат, УФ — ультрафиолет, АФК — активные формы кислорода, сADPR — циклическая АДФ-рибоза, ADPRC — АДФ-рибозилциклаза.

Растительные гормоны — сигнальные молекулы различной химической природы, выделяемые клетками растений и действующие в низкой концентрации как регуляторы их роста и дифференцировки. В отличие от гормонов животных, которые выделяются специализированными клетками, к синтезу растительных гормонов потенциально способна любая клетка растений. Фитогормоны различаются по функциям и общему химическому строению, однако специфичность действия фитогормонов выражена слабее, чем у гормонов животных, а спектры их действия могут перекрываться. Традиционно выделяют 5 типов растительных гормонов — гиббереллины (стимуляторы роста), абсцизины (регулируют переход растения в состояние покоя), ауксины, цитокинины и этилен. Кроме того, к ним относят салициловую кислоту, жасминовую кислоту (ЖК; вырабатывается в ответ на повреждение растения) и ее производные (жасмонаты), брассиностероиды и ряд других органических соединений.

Некоторые растительные гормоны имеют сходство с гормонами животных. Так, брассиностероиды являются аналогами половых стероидных гормонов позвоночных, влияют, в частности, и на проявление пола у растений. Ауксин, являющийся производным индола, близок по строению к серотонину и мелатонину, а ЖК по структуре и синтезу имеет сходство с простагландинами, в частности с простагландином Е. Однако структурных гомологов для таких гормонов, как этилен и гибберелли-

новая кислота (ГК), у животных не обнаружено (Шпаков, 2009).

Биологически активные вещества растительного происхождения всегда привлекали большой интерес, особенно в связи с их возможным применением в медицине. Они входят в состав многих лекарственных препаратов, а некоторые являются самостоятельными лекарственными препаратами, например препарат Аспирин, являющийся производным салициловой кислоты. Растительные гормоны относятся к биологически активным веществам, а поэтому встает вопрос о том, насколько они активны по отношению к клеткам других организмов, в первую очередь животных и человека. Установлено, что такие фитогормоны, как салициловая кислота, производные жасминовой кислоты (ЖК), абсцизовой кислоты (АБК), брассиностероидов и цитокинины растений, обладают цитотоксическим действием по отношению к опухолевым клеткам (Havlicek et al., 1997; Schwenger et al., 1997; Fingrut, Flescher, 2002; Лазарева и др., 2007; Flescher, 2007; Li et al., 2011). Однако неясно, насколько специфическим является то влияние, которое они оказывают на опухолевые клетки.

Противоположный характер действия АБК и ГК на растения ставит вопросы о том, будут ли они влиять так же на клетки животного происхождения и можно ли рассматривать растительные гормоны как стимуляторы процессов усиления регенерации, заживления ран или подав-

ления патологических процессов — окислительного стресса, канцерогенеза и дегенеративных изменений в клетках животных и человека. Особый интерес вызывает АБК, так как она синтезируется не только у растений, водорослей, цианобактерий и грибов, но и у животных и человека.

Изучение действия АБК на клетки млекопитающих показало, что это соединение может подавлять синтетическую активность клеток с признаками патологии (Bruzzone et al., 2012c). Однако ранее этой же группой авторов было показано, что АБК усиливает секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы человека в ответ на стимуляцию глюкозой (Bruzzone et al., 2008). Таким образом, характер влияния АБК на клетки млекопитающих может быть антагонистическим, в связи с чем и возникает вопрос о специфичности действия АБК на нормальные клетки и клетки с признаками патологии, а также об особенностях реакции на АБК клеток разного происхождения. Как известно, патология секреции лежит в основе многих заболеваний, таких как диабет I и II типов, а также многих иммунных и нейродегенеративных заболеваний, поэтому возможности коррекции этих патологий с помощью природных низкомолекулярных агентов требуют детального изучения.

Интерес к изучению характера влияния фитогормонов на клетки и организм животных связан не только с их возможным фармакологическим использованием. Продукты растительного происхождения, содержащие различные количества фитогормонов, включаются в пищевую цепь, и, таким образом, животные и человек непрерывно находятся под действием малых доз фитогормонов. Поступление растительных гормонов в организм может усиливаться в случае определенных типов пищевого поведения — вегетарианства и сыроедения, которые в последнее время становятся все более распространенными. Известны растения, содержащие помимо других веществ повышенный уровень жасмонатов. Согласно исследованиям, экстракты этих растений обладают противоопухолевыми свойствами. Среди них плоды оливы, цветки жасмина крупноцветного (*Jasminum grandiflorum* L.), корень имбиря лекарственного (*Zingiber officinalis*) и листья розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.) (Cohen, 2009). В то же время фитогормоны находят широкое применение в сельском хозяйстве, например в качестве стимуляторов цветения, ускорителей созревания и др.

В последние десятилетия наблюдается значительный рост числа аллергических заболеваний, который связывают с изменениями условий окружающей среды. Это связано, в частности, с модернизацией традиционного сельского хозяйства, которое теперь использует пестициды, антибиотики и гормональные препараты как в животноводстве, так и в растениеводстве. Фитогормоны в отличие от пестицидов и гербицидов вызывают меньше опасения с точки зрения токсичности, поскольку являются природными агентами, вырабатываемыми самими растениями. Однако есть данные о том, что определенные растительные гормоны не являются биологически нейтральными по отношению к клеткам животных. ГК (гиббереллин A_3) повсеместно применяется для повышения урожайности, однако есть данные о том, что однократное применение ГК усиливает дегрануляцию тучных клеток в коже, на основании чего было сделано предположение о том, что растительные регуляторы роста могут вносить вклад в развитие аллергических реакций у человека (Erin et al., 2008). Кроме этого, ГК может оказывать токсичес-

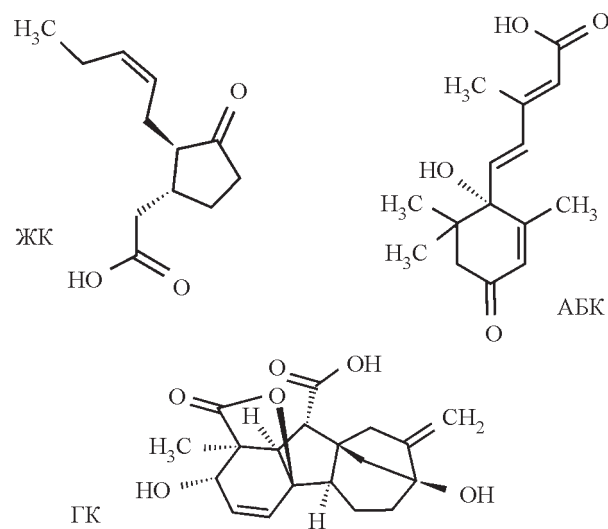
кое действие на клетки млекопитающих, включая индукцию аденокарцином (El-Mofty et al., 1994), окислительного стресса (Celik et al., 2007), воспалительных процессов в коже и мочевом пузыре (Erin et al., 2008). Несмотря на значительный объем информации, до сих пор отсутствуют объективные критерии оценки влияния фитогормонов на физиологическое состояние клеток животного происхождения.

В настоящем обзоре мы рассматриваем влияние на клетки животных некоторых растительных гормонов, различающихся по направленности действия, — ЖК, АБК и ГК, два из которых (АБК и ГК) являются условными антагонистами, а два (ЖК и АБК) — гормонами, вырабатываемыми в условиях стресса.

Жасминовая кислота

ЖК, структурная формула которой показана на рисунке, — член семейства жасмонатов, оксипириновых гормонов стресса, которые вырабатываются у водорослей, мхов, грибов, голосеменных и покрытосеменных растений и участвуют в процессах старения, в восприятии света, гравитропизме, росте и формировании корневой системы, развитии цветка, опадении листьев и заживлении ран (Wasternack, 2007). Наряду с этим ЖК играет центральную роль в ответе на биотический (патогены) и абиотический (УФ-облучение, осмотический и солевой стрессы, изменение температуры и влажности) стрессы (Васюкова, Озерецковская, 2009; Wasternack, Hause, 2013; Zhang, Huang, 2013; Cesari et al., 2014; Song et al., 2014), стимулируя накопление различных вторичных метаболитов, непосредственно участвующих в защитных реакциях (Wang, Wu, 2013).

Субстратом для синтеза ЖК является α -линоленовая кислота, которая высвобождается из галактолипидов мембран хлоропластов при участии фосфолипазы 1 (Ellinger et al., 2010). Под действием различных изоформ липоксигеназы α линоленовая кислота переходит в перекисное соединение и формирует пятичленный цикл — основу для ЖК. В формировании ЖК участвуют алленоксидоклазы, алленоксидсинтаза, 12-оксофитодиеноксила редуктаза 3, ацил-коэнзим А-оксидаза и другие фер-



Растительные гормоны: жасмоновая кислота (ЖК), абсцизовая кислота (АБК) и гиббереллиновая кислота (ГК).

менты (Васюкова, Озерецковская, 2009; Schaller, Stintzi, 2009; Wasternack, Hause, 2013). Финальные стадии образования ЖК проходят в пероксисомах; там же в процессах метилирования, гликозилирования, гидроксирования, сульфирования, декарбоксилирования и конъюгации с аминокислотами ЖК конвертируется в различные метаболиты (Васюкова, Озерецковская, 2009; Wasternack, Hause, 2013), одним из которых является метилжасмонат (МЖ). Этот летучий метаболит может выделяться в местах локальных повреждений листьев и выполнять функции дистанционных сигнальных молекул, которые служат для активации системного ответа и осуществления контакта между растениями; в клетках-мишенях МЖ гидролизуются до ЖК (Васюкова, Озерецковская, 2009).

Многие гены растений, которые участвуют в ответе на изменения условий окружающей среды, регулируются ЖК. Процесс высвобождения линоленовой кислоты из мембраны хлоропластов и дальнейшего ее превращения в ЖК аналогичен сигнальным путям в клетках млекопитающих, где выход арахидоновой кислоты из мембраны приводит к синтезу эйкозаноидов, таких как простагландины (Needleman et al., 1986). Простагландины А и J, основу структуры которых, как и для жасмонатов, составляет циклопентановое кольцо, являются потенциальными ингибиторами пролиферации клеток *in vitro* и способны к подавлению новообразований *in vivo* (Gorospe et al., 1996). Как и многие простагландины, искусственные аналоги жасмонатов оказывают значительный противовоспалительный эффект, ингибируя синтез провоспалительных факторов — окиси азота (NO), IL-6 и TNF- α (Dang et al., 2008). Поэтому возможно, что показанная в ряде случаев противоопухолевая активность жасмонатов объясняется сходством с простагландинами.

Исследование влияния разных концентраций ЖК (0.5—3 мМ) на культивируемые трансформированные клетки человека различного тканевого происхождения (клетки Molt-4T лимфобластической лейкемии, SK-28 меланомы, LNCaP андроген-чувствительной аденокарциномы простаты, MCF7 карциномы молочной железы) показало, что наиболее чувствительными к действию ЖК оказались клетки Molt-4, а наименее чувствительными — клетки MCF7. Кроме этого, характер воздействия зависел от концентрации ЖК: при максимальной концентрации 3 мМ погибали 90 % клеток в популяции Molt-4, более 50 % клеток SK-28, более 30 % клеток LNCaP и 20 % клеток MCF7. Исследование механизмов клеточной гибели показало, что ЖК индуцировала апоптотическую и некротическую гибель в клетках Molt-4, но при этом не оказывала влияния на нормальные лимфоциты человека (Fingrut, Flescher, 2002). Эти данные подтверждаются и другими авторами (Rotem et al., 2005), которые показали, что ЖК вызывает деполяризацию митохондриальных мембран в клетках Molt-4 и проявляет цитотоксичность по отношению к лимфоцитам из периферической крови больных хронической лимфобластической лейкемией. Следовательно, ЖК селективно влияет на определенные типы опухолевых клеток.

Во многих исследованиях наряду с ЖК изучали влияние и других ее производных, например МЖ и цис-жасмона, которые с точки зрения цитотоксичности более эффективны по отношению к опухолевым клеткам и не оказывают влияния на нормальные клетки. Так, при сравнении активности ЖК и МЖ было установлено, что у линии макрофагов DH82, полученных от собак со злокачественной гистиоцитомой, ЖК в концентрации 3 мМ

вызывает гибель 36 % клеточной популяции, а МЖ в той же концентрации вызывает гибель 82.2 % клеток (Hernandes et al., 2012). Механизм действия МЖ связан с выходом цитохрома *c* из митохондрий и открытием порового комплекса РТРС (permeability transition pore complex) (Rotem et al., 2005), что вызывает индукцию апоптотической гибели клеток. Кроме того, было установлено, что ЖК и МЖ в диапазоне концентраций 1—3 мМ цитотоксичны для клеток В-лимфомы, экспрессирующих белок p53 дикого типа (клон 29M6.2) и клеток В-лимфомы с нарушенной экспрессией этого гена (клон 29M6.10), устойчивых к радиомиметическим агентам.

В клетках, экспрессирующих p53, не наблюдали повышения содержания соответствующего белка при воздействии МЖ, и гибель проходила в основном по апоптотическому типу. В опухолях с нарушенной экспрессией p53 не обнаружили признаков раннего апоптоза, следовательно, гибель клеток объясняется другим механизмом. В обоих типах клеток гибель под действием МЖ сопровождалась быстрым уменьшением количества АТФ за счет блокирования окислительного фосфорилирования в митохондриях (Fingrut et al., 2005). В клеточных линиях рака простаты, не экспрессирующих p53 и имеющих высокий уровень противоапоптотических белков семейства Bcl2, МЖ и цис-жасмон индуцировали апоптоз, перекрывая эффект противоапоптотических белков (Ezekwudo et al., 2007; Yeruva et al., 2008; Cohen, Flescher, 2009). ЖК, МЖ и цис-жасмон индуцировали снижение уровня клеточной пролиферации в клетках нейробластомы линии SH-SY5Y, но не оказывали влияния на пролиферативную активность нормальных клеток линии НЕК 293 (эмбриональных клеток почек человека).

Клеточный цикл клеток нейробластомы SH-SY5Y при воздействии жасмонатов останавливался на границе фаз цикла G₂/M. Авторы указывают на то, что противоопухолевое действие жасмонатов на клетки нейробластомы связано со снижением активности PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и протоонкогена *N-myc* (экспрессирующегося примерно в 25—30 % нейробластом и ассоциированного с тяжелой стадией заболевания, быстрой прогрессивной опухоли и плохим клиническим прогнозом), а также с регуляцией экспрессии белков XIAP (Xlinked inhibitor of apoptosis protein) и сервивина (survivin) — важнейших представителей семейства IAP (белков-ингибиторов апоптоза) (Tong et al., 2008).

Члены семейств AKR1 и AKR7 суперсемейства альдо-кеторедуктаз (AKR), катализирующих восстановление многих ароматических и алифатических альдегидов и кетонов, являются веществами, опосредующими опухолевую патологию. Показано, что они вовлечены в развитие некоторых опухолей у человека и грызунов, таких как первичные злокачественные опухоли печени, легких, толстой кишки, простаты и молочной железы. Оказалось, что ЖК и МЖ способны ингибировать четыре изоформы AKR1C человека (Davies et al., 2009). Обобщение данных по действию жасмонатов на клетки и организмы животных представлено в табл. 1.

В настоящее время предложено несколько механизмов противоопухолевой активности жасмонатов: 1) биоэнергетический механизм, при котором в трансформированных клетках уменьшается уровень АТФ из-за нарушения работы митохондрий; 2) активация дифференцировки, например в случае дифференцировки клеток миелоидной лейкемии человека, через активацию MAP-киназ; 3) АФК-зависимый механизм, при котором инду-

Действие жасмонатов на нормальные и опухолевые клетки животного происхождения

Объект	Агент и действие	Литературный источник
Клетки нейробластомы человека линии SH-SY5Y	Жасмонаты. Снижение пролиферации, остановка в фазах G ₂ /M клеточного цикла, снижение активности PCNA и N-мус, регуляция экспрессии белков XIAP (Xlinked inhibitor of apoptosis protein) и сервивина (survivin)	Tong et al., 2008
Клетки эмбриональной почки человека линии HEK 293	Жасмонаты Изменений нет	
Макрофаги мыши линии RAW264.7, активированные LPS	МЖ. Противовоспалительное за счет ингибирования синтеза провоспалительных факторов (NO, IL-6 и TNF- α)	Dang et al., 2008
Клетки человека: Molt-4 Т-лимфобластной лейкемии, SK-28 меланомы, LNCaP аденокарциномы простаты, MCF7 карциномы молочной железы и клетки EL-4 Т-лимфомы мыши	ЖК. Апоптоз и некроз клеток Molt-4, подавление пролиферации SK-28, LNCaP, MCF7, EL-4. МЖ. Гибель клеток всех линий	Fingrut, Flescher, 2002
Лимфоциты периферической крови человека	ЖК и МЖ в концентрациях, токсичных для раковых клеток Изменений нет	
Клетки В-лимфомы мыши линии 29M6.2-wt p53 и 29M6.10-mt p53	МЖ. Гибель клеток, экспрессирующих wt p53 (апоптоз) или mt-p53 (другой механизм); быстрое снижение уровня АТФ за счет подавления окислительного фосфорилирования	Fingrut et al., 2005
Клетки B16F10 меланомы мыши и клон B16COL/R с повышенной миграционной активностью и гиперэкспрессией Р-гликопротеина	МЖ. Снижение уровня АТФ и гибель клеток; уменьшение миграционной активности	Reischer et al., 2007
Клетки PC-3 и DU-145 рака простаты человека, не экспрессирующие p53 с высоким уровнем белков семейства Bcl2	Цис-жасмон и МЖ. Аапоптоз и повышение уровня TNFR1	Ezekwudo et al., 2007; Yeruva et al., 2008; Cohen, Flescher, 2009
Клетки A549 аденокарциномы легких человека	МЖ. Апоптоз, повышение уровня перекиси водорода и проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Бах и Bcl-Xs)	Kim et al., 2004
Клетки Нер 3В гепатомы и Molt-4 Т-лимфобластной лейкемии человека	МЖ. Прямое действие на митохондрии: открытие РТПС, потеря потенциала внутренней мембраны, выход цитохрома <i>c</i> и других апоптогенных белков	Rotem et al., 2005
Клетки Molt-4	МЖ. Апоптоз; активация регулируемых стрессом MAP-киназ JNK и p38. Процессы независимы	Rotem et al., 2003
Лимфоциты периферической крови человека	МЖ. Активация регулируемых стрессом MAP-киназ (JNK и p38) без цитотоксичности	
Клетки HL-60 миеломоноцитарного миелоидного лейкоза человека	МЖ. Экспрессия генов дифференцировки (<i>CD14</i> , <i>RGS16</i> и др.)	Tsumura et al., 2009
Клетки С6 глиомы крысы	МЖ. Образование Hsp72 через фактор теплового шока I (предотвращение специфического ингибирования H ₂ O ₂ и ОН-радикала)	Oh et al., 2005
Клетки MDA-MB-435 и MCF-7 карциномы молочной железы человека	Цис-жасмон, МЖ. Остановка клеточного цикла на границе фаз G ₀ /G ₁ и на стадии S. МЖ. Повышение экспрессии TNFR1	Yeruva et al., 2008
Клетки мыши: СТ26 карциномы толстой кишки, B16 меланомы, BCL1 В-клеточной лейкемии; клетки Molt-4	МЖ. Связывание с гексокиназой — ключевым ферментом гликолиза, ассоциированным с потенциалзависимым анионным каналом митохондриальной мембраны (VDAC). Диссоциация гексокиназы и VDAC, падение уровня АТФ, выход цитохрома <i>c</i> , клеточная гибель	Goldin et al., 2008
Клетки Saos-2 саркомы человека и MCA-105 саркомы мыши	МЖ. Гибель клеток коррелирует с повышением содержания фосфорилированной серин-треониновой киназы (PAkt)	Elia, Flescher, 2008
Клетки человека: А-549, НСТ-116 карциномы толстой кишки; клетки В-16, СТ-26	МЖ. Гибель клеток не связана с повышением содержания киназы PAkt	

Таблица 1 (продолжение)

Объект	Агент и действие	Литературный источник
Клетки HUVEC эндотелия пупочной вены человека; клетки B16F10	МЖ. 1—10 мМ — клеточная гибель; микромолярные концентрации неэффективны	Pereira Lopes et al., 2010
Эмбрион курицы <i>Gallus domesticus</i>	МЖ. 1—10 мМ — снижение плотности сосудов в хориоаллантаоисной мембране; 1—10 мкМ — повышение разветвленности капилляров; новые капилляры менее плотные	
Мыши C57BL/6J, инъекцированные клетками EL-4	МЖ. Повышение продолжительности жизни животных	Fingrut, Flescher, 2002
Мыши-самцы C57BL, инъекцированные клетками B16-F10	МЖ. Подавление метастазирования	Reischer et al., 2007

Примечание. ЖК — жасминовая кислота, МЖ — метилжасмонат.

цируется апоптоз в трансформированных клетках (например, в аденокарциноме легкого) в результате генерации АФК и активации проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Flescher, 2007); 4) запуск апоптоза в трансформированных клетках (рака молочной железы) извне путем увеличения экспрессии рецептора TNF-1 (Yeruva et al., 2008).

Следует отметить, что при изучении влияния жасмонов на опухолевые клетки животных было обнаружено сходство с ответом растительных клеток, а именно возможность запуска клеточной гибели, угнетение пролиферации и остановка клеточного цикла, активация MAP-киназ, генерирование АФК, усиление экспрессии белков теплового шока (Flescher, 2007).

Абсцизовая кислота

АБК является изопреноидом (см. рисунок), который участвует в процессах роста и развития растения, прорастании семян, переживании неблагоприятных условий, предотвращении потери воды, перехода растения в состояние покоя, ответе на биотический и абиотический стресс (Lee, Luan, 2012). Синтез АБК происходит в пластидах в результате специфической деградации каротиноидов и может увеличиваться при неблагоприятных условиях окружающей среды. Ключевыми ферментами синтеза АБК являются 9-цис-эпоксикаротиноиддиоксигеназа (NCED) в пластидах и короткоцепочечная дегидрогеназа/редуктаза (SDR) в цитозоле. АБК может проникать через клеточные мембраны как путем диффузии, так и с помощью переносчиков — AtABCG25 и AtABCG40 (ATP-binding cassette соответственно G25 и G40). Оба белка принадлежат к семейству переносчиков ABC (ATP-binding cassette) (Boursiac et al., 2013). Один опосредует перенос АБК из клеток в апопласт (AtABCG25), а другой — из апопласта в клетки (AtABCG40). Оба переносчика локализованы в плазматической мембране (Kang et al., 2010; Kuromori et al., 2010). Нитратный транспортер NRT1.2 является также и импортером для АБК, поэтому его переименовали в AIT1 (ABA-importing transporter 1) (Kanno et al., 2012). Переносчики семейства ABC и NRT1/PTR присутствуют во всех живых организмах, включая животных (Boursiac et al., 2013).

При стрессовом воздействии у растений АБК индуцирует выработку АФК, что в свою очередь ведет к активации NADPH-оксидазы Nox. В каскадной реакции участвуют циклические нуклеотиды cGMP, cAMP и

АДФ-рибоза (сADPR). АФК действуют как вторичные посредники в активации Ca^{2+} -зависимых каналов, т. е. стимулируют освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных компартментов и поступление Ca^{2+} через плазматическую мембрану. Кроме АФК посредниками, регулирующими АБК-опосредованную сигнализацию, являются фосфатидная кислота, фосфатидил-инозитол-3-фосфат (PIP3), инозитол-3-фосфат (IP3), инозитол-6-фосфат (IP6), сфинголипиды и окись азота (NO) (Tossi et al., 2012; Danquah et al., 2014). NO играет важную роль во многих событиях, связанных с АБК-опосредованной реакцией. Например, при УФ-облучении в растениях увеличивается концентрация АБК, что вызывает повышение концентрации цитозольного Ca^{2+} , усиление активности NO-синтазы и выработку NO. Увеличение продукции NO вносит вклад в сохранность окислительного гомеостаза клеток от неконтролируемого генерирования АФК и связанных с ними негативных эффектов, спровоцированных УФ (Tossi et al., 2012).

Как известно, синтез АБК происходит не только у растений, водорослей, цианобактерий, губок, гидроидных полипов и грибов (Zocchi et al., 2003; Puce et al., 2004), но и у млекопитающих. У человека АБК может вырабатываться клетками иммунной и сердечно-сосудистой систем, мезенхимными стволовыми клетками и клетками поджелудочной железы, причем как в физиологических условиях, так и при патологии (Li et al., 2011). АБК, синтезированная клетками животных в нормальных условиях, регулирует рост и развитие клеток, а иммунный ответ на различные стимулы при ее участии контролируется с помощью сигнальных механизмов, сходных с теми, что найдены у растений (Scarfi et al., 2008). Этот путь опосредован мембранным рецептором, сопряженным с G-белком, фосфорилированием и активацией АДФ-рибозилциклазы (ADPRC), а также избыточной продукцией сADPR. Последняя представляет собой универсальный мобилизатор выхода ионов Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ, что ведет к увеличению его внутриклеточной концентрации (Li et al., 2011).

Кроме этого, АБК является эндогенным провоспалительным цитокином и выделяется клетками млекопитающих в ответ на различные стрессовые факторы. При УФ-облучении в гранулоцах и кератиноцитах человека возрастает внутриклеточная концентрация АБК, а затем происходит ее освобождение из клеток (Bruzzone et al., 2012b), что в свою очередь может запускать воспалительные реакции в коже. Сообщается и о наличии свободной и связанной АБК в гранулоцитах человека (Bruzzone

et al., 2007). Свободная АБК была обнаружена в нестимулированных гранулоцитах в концентрации 0.23 пмоль на 1 мг белка. Примерно 30 % от общей АБК присутствует в конъюгированной форме (гидролизуемой щелочью), которая может представлять собой внутриклеточную форму хранения АБК (Bruzzone et al., 2007).

Внутриклеточное содержание АБК в гранулоцитах человека возрастает в 2 раза в ответ на действие ацетата форболмирилата и в 3 раза при повышении температуры до 39 °С. Повышение температуры не вызывало выхода гормона в культуральную среду, в то время как латексные шарики и частицы зимозана стимулировали выход АБК из клеток во внеклеточную среду (Bruzzone et al., 2007). Возрастание внутриклеточной концентрации и высвобождение АБК из клеток показано и для моноцитов человека. Эти процессы стимулируются повышением температуры до 39 °С, добавлением тромбоцитов, а также хемоаттрактантным белком MCP-1 (Magnone et al., 2009). Таким образом, синтез и выведение АБК характерны для определенных клеток крови как в норме, так и при различных воздействиях. Кроме этого, АБК вырабатывается и высвобождается во внеклеточное пространство культивируемыми клетками инсулиномы крысы (RIN-m и INS-1) в ответ на стимуляцию глюкозой (Bruzzone et al., 2008).

Добавление костного морфогенетического белка BMP-7 в среду культивирования увеличивало внутриклеточное содержание АБК в мезенхимных стволовых клетках костного мозга человека. Культивирование этих же клеток в среде, кондиционированной мононуклеарами периферической крови и содержащей различные цитокины (TNF- α , RANTES и IL-8), стимулировало выход АБК во внеклеточную среду (Scarfi et al., 2008).

Показано, что клетки мышинной микроглии линии N9 тоже синтезируют АБК и выводят ее во внеклеточную среду (Bodrato et al., 2009). На усиление интенсивности этих процессов оказывают влияние бактериальный липополисахарид, форболмирилатацетат, хемоаттрактантный пептид f-MLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) и β -амилоид. Добавление экзогенной АБК к этим же клеткам стимулировало образование NO и TNF- α , а также активировало клеточную миграцию. Авторы исследования делают заключение о том, что АБК является провоспалительным фактором, который вызывает аутокринную активацию микроглии, и потенциальной мишенью для противовоспалительной терапии, направленной на повреждения микроглии в центральной нервной системе (Bodrato et al., 2009).

Таким образом, АБК не только вырабатывается определенными клетками животных, но и выводится из клеток, а также оказывает влияние на ряд клеточных функций. Однако где и как в клетках синтезируется АБК, а также как она выводится из клеток, неизвестно. Обобщенные данные по действию АБК на клетки и организмы животных представлены в табл. 2.

Приведенные данные указывают на то, что среди клеток животных есть так называемые АБК-чувствительные клетки, к которым относятся как нормальные клетки, так и клетки с признаками патологии. Например, АБК значительно уменьшает отложение коллагена фибробластами, взятыми у больных системным склерозом, при этом увеличивается активность матриксной металлопротеиназы 1 и уменьшается уровень экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP-1) (Bruzzone et al., 2012c). Эти данные указывают на то, что АБК может подавлять син-

тетическую активность клеток с признаками патологии. В то же время АБК усиливает секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы мыши (линия RIN-m) и человека (линия INS-1) в ответ на глюкозу (Bruzzone et al., 2008), что указывает на стимуляцию секреторной активности в клетках без признаков патологии. В мезенхимных стволовых клетках, культивируемых *in vitro*, АБК стимулирует пролиферацию и клеточную подвижность, увеличение продукции простагландина E2 и выход нескольких цитокинов, включая интерлейкины 6, 8 и 10, онкостатин M и др. (Scarfi et al., 2008). Совместное действие транс-ретинола и АБК подавляло пролиферацию клеток мышинной лейкемии (L178Y) (Suzuki et al., 1998). АБК снижает жизнеспособность и вызывает дифференцировку линии гепатоцеллюлярной карциномы человека (SMMC-7721) (Ma et al., 2006), а также клеток гепатокарциномы человека, трансплантированных мышам (Lu et al., 2007). Кроме этого, АБК подавляет рост и пролиферацию опухолевых клеток, ингибируя экспрессию генов *mtP53*, *Ki67*, *Cyclin D1* и *hTERT* (Lu et al., 2007), усиливая экспрессию каспазы-3 и индуцируя апоптоз (Zhao et al., 2007). Однако представляется пока преждевременным говорить о проявлении антагонистического действия АБК на нормальные и аномальные клетки.

Предложен механизм, согласно которому АБК может стимулировать функции гранулоцитов человека (Bruzzone et al., 2007). На начальной стадии АБК взаимодействует с трансмембранным участком связывания и активирует G-белок, чувствительный к пертуссиновому токсину. Это активирует фосфолипазу C и приводит к быстрому увеличению диацилглицерина и инозитолтрифосфата. Диацилглицерин активирует протеинкиназу C, которая стимулирует аденилатциклазу, а та в свою очередь увеличивает внутриклеточную концентрацию cAMP. Увеличение cAMP активирует протеинкиназу A, что приводит к фосфорилированию ADPRC и быстрому усилению ее активности. Увеличение концентрации ADPRC в свою очередь приводит к повышению уровня cADPR, а это индуцирует приток Ca^{2+} с помощью одного или двух механизмов — высвобождения Ca^{2+} из депо через риадиноновые рецепторы или открытия Ca^{2+} -каналов на плазматической мембране (Bruzzone et al., 2007).

Паракринная сигнализация между β -клетками поджелудочной железы и клетками воспаления признана патогенетическим механизмом, лежащим в основе метаболического синдрома и сахарного диабета II типа (Li et al., 2011). Как было сказано ранее, АБК усиливает секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы мыши (клетки линии RIN-m) и человека (клетки линии INS-1) в ответ на стимуляцию глюкозой. В этих случаях секреция инсулина подавляется пертуссиновым токсином, а также ингибиторами системы ADPRC/cADPR и специфическим ингибитором протеинкиназы A, что подтверждает участие cADPR и cAMP в АБК-опосредованной сигнализации (Bruzzone et al., 2008).

Таким образом, у млекопитающих АБК является эндогенным гормоном, который стимулирует активацию воспалительной реакции (у гранулоцитов и кератиноцитов человека) и освобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы (мышь, крысы). Кроме этого, у АБК-чувствительных клеток мышей и человека аутокринная АБК повышает функциональную активность, специфическую для каждого клеточного типа, путем сигнального механизма, опосредованного связыванием ее с рецептором.

Таблица 2

Действие АБК на клетки животного происхождения

Объект	Действие	Литературный источник
Сердце, легкие, почки, печень, мозг свиньи и крысы	АБК выявляется в составе ткани	Le Page-Degivry et al., 1986
Губки <i>Axinella polypoides</i>	Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (как и при индукции теплового стресса)	Zocchi et al., 2001, 2003
Гидроиды <i>Eudendrium racemosum</i>	Регенерация тканей в темноте за счет увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (как и при эндогенном синтезе АБК на свету)	Puce et al., 2004
Паразиты <i>Toxoplasma gondii</i>	Кальциевый сигналинг, контролирующий переход между литической и хронической стадиями инфекции	Nagamune et al., 2008
Гранулоциты человека in vitro	Стимуляция фагоцитоза, продукции АФК и NO, хемотаксиса	Bruzzone et al., 2007
	Выход АБК из клетки в среду под действием УФ; АБК действует как эндогенный провоспалительный цитокин, стимулирующий функции гранулоцитов	Bruzzone et al., 2012
Моноциты и макрофаги человека	Аутокринная секреция АБК стимулирует миграцию клеток и выход провоспалительных медиаторов	Magnone et al., 2009, 2012
Мезенхимные стволовые клетки человека	Аутокринная секреция АБК стимулирует трофическую и иммуномодуляторную функции мезенхимных стволовых клеток	Scarfi et al., 2008
Кератиноциты человека	АБК секретируется аутокринно в ответ на УФ и стимулирует продукцию АФК, NO, простагландина E_2 , TNF- α ; хемоаттрактант для гранулоцитов	Bruzzone et al., 2012
β -клетки поджелудочной железы человека и крысы	Стимуляция секреции инсулина	Bruzzone et al., 2008
Микроглия мыши	Стимуляция продукции NO и TNF- α	Bodrato et al., 2009
Адиipoциты мыши	Стимуляция поглощения глюкозы путем усиления перехода транспортера GLUT-4 из цитозоля на плазматическую мембрану	Bruzzone et al., 2012a

В связи с тем, что АБК синтезируется клетками животных и клетки реагируют на нее как на провоспалительный фактор, закономерно встает вопрос о механизме выведения АБК из клеток и АБК-опосредованной сигнализации. Было показано, что АБК связывается с плазматической мембраной многих клеток животных (гранулоцитами человека, моноцитами, кератиноцитами, гладкомышечными клетками аорты человека и др.). В этих клетках не было обнаружено растительного гомолога рецептора PYR/PYL/RCAR и не было выявлено цитозольных рецепторов АБК. Однако было показано, что АБК проявляет свою активность путем взаимодействия с комплексом пертуссиновый токсин-чувствительный рецептор—G-белок, который связан с плазматической мембраной (Tossi et al., 2012). Каскадная реакция передачи сигнала включает в себя связывание АБК с этим рецепторным комплексом, активацию cAMP, cADPR и освобождение депонированного Ca^{2+} в цитозоль. Следует отметить, что такой же механизм сигнализации осуществляется и в клетках растений.

Далее было показано, что для восприятия сигнала от АБК в гранулоцитах и кератиноцитах человека, а также в клетках крысиной инсулиномы RIN-m и INS-1 требуется лантанионинсинтетаза C-подобный белок 2 (lanthionine synthetase C-like protein 2, LANCL2, NP061167) (Sturla et al., 2009; Li et al., 2011; Bruzzone et al., 2012b). Этот белок имеет N-терминальный участок, связанный с плазматиче-

ской мембраной, и внутриклеточный C-терминальный домен и предположительно связан с G-белком. Было показано, что сайленсинг LANCL2 отменяет ответ, индуцированный АБК, в то время как гиперэкспрессия LANCL2 значительно усиливает такой ответ. Кроме этого, сайленсинг LANCL2 в кератиноцитах человека ингибирует индуцированную УФ-облучением воспалительную реакцию — образование АФК и NO, освобождение простагландина E_2 и TNF- α (Bruzzone et al., 2012b). Эти данные указывают на то, что LANCL2 необходим для связывания АБК и активации внутриклеточного каскада, запускающего специфические клеточные реакции. Следовательно, LANCL2 может рассматриваться как рецептор для АБК. Топология рецептора LANCL2 в мембране, а также возможность участия белков-посредников в АБК-опосредованной сигнализации в настоящее время является предметом изучения. Известно, что C-терминальный участок рецептора находится внутри клетки, а сайт связывания с АБК находится вне клетки. Большинство исследователей склоняются к тому, что сайт связывания АБК находится на поверхности LANCL2 (Li et al., 2011; Sturla et al., 2011; Bruzzone et al., 2012b).

Следует отметить, что между рецептором АБК GCR2 у *Arabidopsis* и LANCL2 человека есть гомология в первичной последовательности. Кроме LANCL2 есть еще один рецептор PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), который также является ключевым регулятором

метаболизма и транскрипционным фактором. Оказалось, что АБК активирует гены PPAR γ в преадипоцитах линии 3T3-L1 *in vitro* (Guri et al., 2008), а в макрофагах активация PPAR γ , обусловленная действием АБК, зависит от экспрессии LANCL2 (Bassaganya-Riera et al., 2011).

Гиббереллиновая кислота

Гиббереллиновая кислота (ГК₃) — член семейства гиббереллинов, структурно схожих тетрациклических дитерпеноидных кислот, которые вырабатываются в зеленых растениях и некоторых микроорганизмах (Meleigy, Khalaf, 2009). Структурная формула ГК показана на рисунке. Гиббереллины стимулируют рост растения путем усиления клеточных делений и растяжения, выход почек и семян из состояния покоя, цветение и развитие плода. Помимо этого, гиббереллины вовлечены в широкий спектр реакций, запускаемых в ответ на абиотический стресс (Colebrook et al., 2014). Однако лишь немногие гиббереллины обладают биологической активностью. Среди них ГК₁, ГК₃, ГК₄ и ГК₇, имеющие в основе дитерпеноидную карбоновую кислоту и C₃-гидроксильную группу. Остальные существуют в виде неактивных форм или деактивированных метаболитов (Daviere, Achard, 2013). Считается, что место действия и место синтеза ГК не разобщены, т. е. ГК является аутокринной сигнальной молекулой. ГК образуется по терпеноидному пути из геранилгеранил дифосфата (GGDP) через несколько промежуточных этапов в пластидах, эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле (Gupta, Chakrabarty, 2013).

Несмотря на то что ГК является аутокринной сигнальной молекулой, у нее есть свои рецепторы. Рецептором ГК является растворимый ядерный рецептор GID1 (GA-INSENSITIVE DWARF1), гомологичный гормончувствительным липазам человека. Рецептор GID1 связывается с ядерными белками семейства DELLA, принадлежащими к специфичному для растений семейству белков GRAS. Белки DELLA являются ключевым внутриклеточным репрессором ответа на действие ГК, что в конечном итоге приводит к подавлению почти всех известных ГК-зависимых процессов. После связывания ГК с GID1 образуется комплекс ГК—GID1—DELLA, который с помощью убиквитин E₃-лигазного комплекса SCF запускает процесс убиквитинирования белков DELLA и их деградацию в протеасомах. Это приводит к разблокировке транскрипции генов, чувствительных к ГК (Wang, Irving, 2011; Daviere, Achard, 2013).

Изучение действия ГК на клетки животных показало, что ГК может оказывать канцерогенное действие. Так, ГК₃ стимулировала образование гепатоцеллюлярных карцином с развитием вторичных метастазов в почках и яичниках у египетских жаб *B. regularis* (El-Mofty, Sakr, 1988). Швейцарские мыши-альбиносы получали ГК₃ с физиологическим раствором дважды в неделю в течение 22 мес, что вызвало увеличение массы тела животных (El-Mofty et al., 1994). Через 14 мес в легких мышей опытной группы выявлялись бронхоцентрические гранулемы; образование опухолей (сальные аденомы кожи подмышечной области, аденокарциномы молочной железы и вторичные метастазы в легкие, аденокарциномы легких) было выявлено у 18 % особей мужского пола и 36 % особей женского пола (El-Mofty et al., 1994). У крыс-альбиносов (линии Sprague-Dawley), получавших ГК₃ с питьевой водой в течение 25 сут, в некоторых органах повыша-

лось содержание малонового диальдегида — индикатора перекисного окисления липидов — и изменялась активность некоторых защитных антиоксидантов (Celik et al., 2007). ГК₃ оказывала токсическое действие на печень беременных самок крыс и их потомства. Крысы получали ГК₃ с питьевой водой в течение 14 сут беременности и во время кормления потомства (Troudi et al., 2010). Было зарегистрировано увеличение массы тела и абсолютной массы печени, а также уровня малонового диальдегида как у матерей, так и у потомства. Вместе с этим ГК₃ значительно понижала активность таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, а также печеночного глутатиона и увеличивала активность печеночных аминотрансфераз, билирубина и альбумина в обеих группах животных (Troudi et al., 2010). Кроме этого, только у матерей после воздействия ГК₃ были ярко выражены такие изменения печени, как инфильтрация лейкоцитами, перегруженность внутрипеченочных кровеносных сосудов и повреждение их эндотелия (Troudi et al., 2010). ГК₃ может индуцировать или усиливать воспалительные и аллергические процессы. Внутривентрикулярная инъекция ГК₃ трижды в неделю в течение 30 сут увеличивала количество тучных клеток и стимулировала их активацию (дегрануляцию) в коже и мочевом пузыре крыс-альбиносов Wistar. При этом однократное введение ГК₃ вызывало увеличение числа тучных клеток и усиление их дегрануляции только в коже (Egin et al., 2008).

Несмотря на то что большинство работ свидетельствует о токсичности ГК для млекопитающих, существуют и другие точки зрения. Так, было показано, например, что в стволовых клетках мезенхимы, полученных из жирового тела Биша человека, инкубированных с ГК₃, значительно увеличивается уровень экспрессии α -амилазы, важного фермента слюны, необходимого для пищеварительных процессов в ротовой полости, а используемая концентрация ГК₃ (1 мМ) не влияла на морфологию и жизнеспособность этих клеток (Kasamatsu et al., 2012). В отличие от ГК₃ синтетические производные гиббереллинов обладают высокой противоопухолевой и антиангиогенной активностью *in vitro* и *in vivo* (Chen et al., 2009; Zhang et al., 2012).

Заключение

Таким образом, растительные гормоны могут оказывать влияние на клетки нерастительного происхождения. Гормон стресса растений ЖК и ее производные влияют на процессы пролиферации и гибели клеток животных. Особо следует отметить, что это проявляется в избирательной цитотоксичности (индукции клеточной гибели путем апоптоза) по отношению к некоторым типам опухолевых клеток. Однако механизмы избирательного действия жасмонатов на нормальные и опухолевые клетки остаются малоизученными. Неясно, почему жасмонаты оказывают цитотоксический эффект только на определенные опухолевые клетки, связано ли это с тканевым происхождением или с типом трансформации клеток, влияют ли жасмонаты на клетки с иными патологиями. Кроме этого, практически ничего не известно о том, связано ли влияние жасмонатов с их проникновением в клетки (а тогда встает вопрос о механизмах проникновения и переноса) или оно опосредовано рецепторным взаимодействием (тогда необходимо найти рецепторы, молеку-

лярные посредники и пути передачи сигнала). Следует отметить, что механизм выхода жасмонатов из клеток-продуцентов и поступление (передача) сигнала в клетки-мишени у растений тоже остаются малоизученными, что, возможно, связано с тем, что жасмонаты запускают экспрессию генов в тех же клетках, где они синтезируются. Клетки животных не продуцируют жасмонатов, но реагируют на их присутствие определенными клеточными реакциями, в связи с чем встает вопрос о механизмах запуска этих реакций.

В отличие от ЖК и ГК АБК вырабатывается в ответ на определенные стимулы не только растительными клетками, но и определенными клетками животных, в том числе млекопитающих. Кроме этого, у животных есть клетки, чувствительные к АБК. Среди них особое место занимают клетки эпидермоидного происхождения (кератиноциты), которые вырабатывают АБК как собственный провоспалительный цитокин. Однако до настоящего времени не охарактеризованы реакции ни клеток-продуцентов, ни клеток-мишеней АБК. Отсутствуют данные о том, где и как синтезируется АБК, а также о том, как она выводится из клеток-продуцентов, хотя найдены рецепторы, которые взаимодействуют с АБК и запускают внутриклеточные сигнальные каскады.

Гормон-стимулятор роста растений ГК может оказывать влияние на клетки животных, проявляющееся в образовании опухолей, запуске окислительного стресса, индукции воспалительных и аллергических процессов, усилении секреции. Однако из всех растительных гормонов влияние ГК на клетки животных наименее изучено. Таким образом, фитогормоны не являются нейтральными по отношению к клеткам животного происхождения, и реакция на них может носить как положительный, так и отрицательный характер. Это ставит вопрос о специфичности действия растительных гормонов по отношению к клеткам разного тканевого происхождения, а также нормальным и патологически измененным клеткам.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии президента РФ для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Список литературы

Васюкова Н. И., Озерецковская О. Л. 2009. Жасмонат-зависимая защитная сигнализация в тканях растений. Физиол. раст. 56 (5) : 643—653. (Vasyukova N. I., Ozeretskovskaya O. L. 2009. Jasmonate-dependent protective signaling in plant tissues. Plant Physiol. 56 (5) : 643—653.)

Лазарева Е. М., Мурашева М. И., Кирьянов Г. И., Поляков В. Ю., Малеванная Н. Н. 2007. Анализ действия эпибрасинолида на цитокинетические параметры культивируемых клеток человека. В кн.: Полифункциональность действия брасиностероидов. М.: НЭСТ-М. 336—348. (Lazareva E. M., Murasheva M. I., Kirjanov G. I., Poljakov V. Yu., Malevannaja N. N. 2007. Analysis of the effect of the epibrassinolide on cytokinetic parameters of cultivated human cells. Multifunctional action of brassinosteroids. Moscow: NEST-M. 336—348.)

Шпаков А. О. 2009. Хемосигнальные системы растений. Цитология. 51 (9) : 721—734. (Shpakov A. O. 2009. Chemosignaling systems of plants. Tsitologiya. 51 (9) : 721—734.)

Bassaganya-Riera J., Guri A. J., Lu P., Climent M., Carbo A., Sobral B. W., Horne W. T., Lewis S. N., Bevan D. R., Hontecillas R.

2011. Abscisic acid regulates inflammation via ligand-binding domain-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J. Biol. Chem. 286 : 2504—2516.

Bodrato N., Franco L., Fresia C., Guida L., Usai C., Salis A., Moreschi I., Ferraris C., Verderio C., Basile G., Bruzzone S., Scarfi S., De Flora A., Zocchi E. 2009. Abscisic acid activates the murine microglial cell line N9 through the second messenger cyclic ADP-ribose. J. Biol. Chem. 284 : 14 777—14 787.

Boursiac Y., Le'ran S., Corratge'-Faillie C., Gojon A., Krouk G., Lacombe B. 2013. ABA transport and transporters. Trends Plant Sci. 18 : 325—333.

Bruzzone S., Ameri P., Briatore L., Mannino E., Basile G., Andraghetti G., Grozio A., Magnone M., Guida L., Scarfi S., Salis A., Damonte G., Sturla L., Nencioni A., Fenoglio D., Fiory F., Miele C., Beguinot F., Ruvolo V., Bormioli M., Colombo G., Maggi D., Murialdo G., Cordera R., De Flora A., Zocchi E. 2012a. The plant hormone abscisic acid increases in human plasma after hyperglycemia and stimulates glucose consumption by adipocytes and myoblasts. FASEB J. 26 (3) : 1251—1260.

Bruzzone S., Basile G., Mannino E., Sturla L., Magnone M., Grozio A., Salis A., Fresia C., Vigliarolo T., Guida L., De Flora A., Tossi V., Cassia R., Lamattina L., Zocchi E. 2012b. Autocrine abscisic acid mediates the UV-B-induced inflammatory response in human granulocytes and keratinocytes. J. Cell. Physiol. 227 (6) : 2502—2510.

Bruzzone S., Battaglia F., Mannino E., Parodi A., Fruscione F., Basile G., Salis A., Sturla L., Negrini S., Kalli F., Stringara S., Filaci G., Zocchi E., Fenoglio D. 2012c. Abscisic acid ameliorates the systemic sclerosis fibroblast phenotype *in vitro*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 422 : 70—74.

Bruzzone S., Bodrato N., Usai C., Guida L., Moreschi I., Nano R., Antonioli B., Fruscione F., Magnone M., Scarfi S., De Flora A., Zocchi E. 2008. Abscisic acid is an endogenous stimulator of insulin release from human pancreatic islets with cyclic ADP ribose as second messenger. J. Biol. Chem. 283 : 1888—1897.

Bruzzone S., Moreschi I., Usai C., Guida L., Damonte G., Salis A., Scarfi S., Millo E., De Flora A., Zocchi E. 2007. Abscisic acid is an endogenous cytokine in human granulocytes with cyclic ADP-ribose as second messenger. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 104 : 5759—5764.

Celik I., Tuluca Y., Isik I. 2007. Abscisic acid and gibberellic acid cause increased lipid peroxidation and fluctuated antioxidant defense systems of various tissues in rats. J. Hazard Mater. 148 : 623—629.

Cesari I. M., Carvalho E., Rodrigues M. F., Mendonca B. dos S., Amoedo N. D., Rumjanek F. D. 2014. Methyl jasmonate: putative mechanisms of action on cancer cells cycle, metabolism, and apoptosis. Int. J. Cell Biol. 2014 : 1—25.

Chen J., Sun Z., Zhang Y., Zeng X., Qing C., Liu J., Li L., Zhang H. 2009. Synthesis of gibberellin derivatives with anti-tumor bioactivities. Bioorg. Med. Chem. Lett. 19 : 5496—5499.

Cohen S., Flescher E. 2009. Methyl jasmonate: a plant stress hormone as an anti-cancer drug. Phytochemistry. 70 : 1600—1609.

Colebrook E. H., Thomas S. G., Phillips A. L., Hedden P. 2014. The role of gibberellin signalling in plant responses to abiotic stress. J. Exp. Biol. 217 : 67—75.

Dang H. T., Lee H. J., Yoo E. S., Hong J., Bao B., Choi J. S., Jung J. H. 2008. New jasmonate analogues as potential anti-inflammatory agents. Bioorg. Med. Chem. 16 : 10 228—10 235.

Danquah A., de Zelicourt A., Colcombet J., Hirt H. 2014. The role of ABA and MAPK signaling pathways in plant abiotic stress responses. Biotechnol. Adv. 232 : 40—52.

Davieère J.-M., Achard P. 2013. Gibberellin signaling in plants. Development. 140 : 1147—1151.

Davies N. J., Hayden R. E., Simpson P. J., Birtwistle J., Mayer K., Ride J. P., Bunce C. M. 2009. AKR1C Isoforms represent a novel cellular target for jasmonates alongside their mitochondrial-mediated effects. Cancer Res. 69 : 4769—4775.

Elia U., Flescher E. 2008. PI3K/Akt pathway activation attenuates the cytotoxic effect of methyl jasmonate toward sarcoma cells. Neoplasia. 10 (11) : 1303—1313.

- Ellinger D., Stingl N., Kubigsteltig I. I., Bals T., Juenger M., Pollmann S., Berger S., Schuenemann D., Mueller M. J. 2010. Dingle and defective in anther dehiscence lipases are not essential for wound- and pathogen-induced jasmonate biosynthesis: redundant lipases contribute to jasmonate formation. *Plant Physiol.* 153 : 114—127.
- El-Mofty M. M., Sakr S. A. 1988. Induction of neoplasms in the Egyptian toad *Bufo regularis* by gibberellin A3. *Oncology.* 45 : 61—64.
- El-Mofty M. M., Sakr S. A., Rizk A. M., Moussa E. A. 1994. Carcinogenic effect of gibberellin A3 in Swiss albino mice. *Nutr. Cancer.* 21 : 183—190.
- Erin N., Afacan B., Ersoy Y., Ercan F., Balci M. K. 2008. Gibberellic acid, a plant growth regulator, increases mast cell recruitment and alters substance P levels. *Toxicology.* 254 : 81—85.
- Ezekwudo D. E., Wang R. C., Elegbede J. A. 2007. Methyl jasmonate induced apoptosis in human prostate carcinoma cells via 5-lipoxygenase dependent pathway. *J. Exp. Ther. Oncol.* 6 : 267—277.
- Fingrut O., Flescher E. 2002. Plant stress hormones suppress the proliferation and induce apoptosis in human cancer cells. *Leukemia.* 16 : 608—616.
- Fingrut O., Reischer D., Rotem R., Goldin N., Altboum I., Zan-Bar I., Flescher E. 2005. Jasmonates induce nonapoptotic death in high-resistance mutant p53-expressing B-lymphoma cells. *Br. J. Pharmacol.* 146 (6) : 800—808.
- Flescher E. 2007. Jasmonates in cancer therapy. *Jasm. Cancer Lett.* 245 : 1—10.
- Goldin N., Arzoine L., Heyfets A., Israelson A., Zaslavsky Z., Bravman T., Bronner V., Notcovich A., Shoshan-Barmatz V., Flescher E. 2008. Methyl jasmonate binds to and detaches mitochondria-bound hexokinase. *Oncogene.* 27 (34) : 4636—4643.
- Gorospe M., Liu Y., Xu Q., Chrest F. J., Holbrook N. J. 1996. Inhibition of G₁ cyclin-dependent kinase activity during growth arrest of human breast carcinoma cells by prostaglandin A2. *Mol. Cell. Biol.* 16 : 762—770.
- Gupta R., Chakrabarty S. K. 2013. Gibberellic acid in plant. Still a mystery unresolved. *Plant Signal. Behavior.* 8 : e25504. doi: 10.4161/psb.25504.
- Guri A. J., Hontecillas R., Ferrer G., Casagran O., Wankhade U., Noble A. M., Eizirik D. L., Ortis F., Cnop M., Liu D., Si H., Bassaganya-Riera J. 2008. Loss of PPAR gamma in immune cells impairs the ability of abscisic acid to improve insulin sensitivity by suppressing monocyte chemoattractant protein-1 expression and macrophage infiltration into white adipose tissue. *J. Nutr. Biochem.* 19 : 216—228.
- Havlicek L., Hanus J., Vesely J., Leclerc S., Meijer L., Shaw G., Strnad M. 1997. Cytokinin-derived cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis and cdc2 inhibitory activity of olomoucine and related compounds. *J. Med. Chem.* 40 : 408—412.
- Hernandes C., Cardozo G. P., Franca S. C., Fachin A. L., Marins M., Lourenco M. V. 2012. Cytotoxic effect of jasmonate and methyl jasmonate on a canine macrophage tumor cell line. *Rev. Bras. Plantas Med.* 14 (1) : 122—124.
- Kang J., Hwang J. U., Lee M., Kim Y. Y., Assmann S. M., Martinoia E., Lee Y. 2010. PDR-type ABC transporter mediates cellular uptake of the phytohormone abscisic acid. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 107 : 2355—2360.
- Kanno Y., Hanada A., Chiba Y., Ichikawa T., Nakazawa M., Matsui M., Koshiba T., Kamiya Y., Seo M. 2012. Identification of an abscisic acid transporter by functional screening using the receptor complex as a sensor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 109 : 9653—9658.
- Kasamatsu A., Iyoda M., Usukura K., Sakamoto Y., Ogawara K., Shiiba M., Tanzawa H., Uzawa K. 2012. Gibberellic acid induces α -amylase expression in adipose-derived stem cells. *Int. J. Mol. Med.* 30 : 243—247.
- Kim J. H., Lee S. Y., Oh S. Y., Han S. I., Park H. G., Yoo M. A., Kang H. S. 2004. Methyl jasmonate induces apoptosis through induction of Bax/Bcl-XS and activation of caspase-3 via ROS production in A549 cells. *Oncol. Rep.* 12 (6) : 1233—1238.
- Kuromori T., Miyaji T., Yabuuchi H., Shimizu H., Sugimoto E., Kamiya A., Moriyama Y., Shinozaki K. 2010. ABC transporter AtABC25 is involved in abscisic acid transport and responses. *107 : 2361—2366.*
- Lee S. C., Luan S. 2012. ABA signal transduction at the crossroad of biotic and abiotic stress responses. *Plant Cell Environ.* 35 : 53—60.
- Le Page-Degivry M. T., Bidard J. N., Rouvier E., Bulard C., Lazdunski M. 1986. Presence of abscisic acid, a phytohormone, in the mammalian brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 83 (4) : 1155—1158.
- Li H. H., Hao R. L., Wu S. S., Guo P. C., Chen C. J., Pan L. P., Ni H. 2011. Occurrence, function and potential medicinal applications of the phytohormone abscisic acid in animals and humans. *Biochem. Pharmacol.* 82 : 701—712.
- Lu B., Chen F., Gong Z. H., Xie H., Zhang J. H., Liang J. S. 2007. Intracellular localization of integrin-like protein and its roles in osmotic stress-induced abscisic acid biosynthesis in *Zea mays*. *Protoplasma.* 232 : 35—43.
- Ma Q. Y., Wu B. Q., Lu Y. G., Chu W. W., Guo Y. Z. 2006. The effect of induced differentiation of abscisic acid on human HCC cell line SMMC-7721. *J. Kunming Med. Coll.* 3 : 14—18.
- Magnone M., Bruzzone S., Guida L., Damonte G., Millo E., Scarfi S., Usai C., Sturla L., Palombo D., De Flora A., Zocchi E. 2009. Abscisic acid released by human monocytes activates monocytes and vascular smooth muscle cell responses involved in atherogenesis. *J. Biol. Chem.* 284 : 17 808—17 818.
- Magnone M., Sturla L., Jacchetti E., Scarfi S., Bruzzone S., Usai C., Guida L., Salis A., Damonte G., De Flora A., Zocchi E. 2012. Autocrine abscisic acid plays a key role in quartz-induced macrophage activation. *FASEB J.* 26 (3) : 1261—1271.
- Meleigy S., Khalaf M. 2009. Biosynthesis of gibberellic acid from milk permeate in repeated batch operation by a mutant *Fusarium moniliforme* cells immobilized on loofa sponge. *Bioresource Technol.* 100 : 374—379.
- Nagamune K., Hicks L. M., Fux B., Brossier F., Chini E. N., Sibley L. D. 2008. Abscisic acid controls calcium-dependent egress and development in *Toxoplasma gondii*. *Nature.* 451 (7175) : 207—210.
- Needleman P., Turk J., Jakschik B. A., Morrison A. R., Lefkowitz J. B. 1986. Arachidonic acid metabolism. *Annu. Rev. Biochem.* 55 : 69—102.
- Oh S. Y., Kim J. H., Park M. J., Kim S. M., Yoon C. S., Joo Y. M., Park J. S., Han S. I., Park H. G., Kang H. S. 2005. Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation. *Int. J. Mol. Med.* 16 (5) : 833—839.
- Pereira Lopes J. E. F., Barbosa M. R., Stella C. N., Santos W. A., Pereira E. M., Nogueira-Neto J. I., Augusto E. M., Silva L. V., Smaili S. S., Gomes L. F. 2010. In vivo anti-angiogenic effects further support the promise of the antineoplastic activity of methyl jasmonate. *Brazilian J. Biol.* 70 : 443—449.
- Puce S., Basile G., Bavestrello G., Bruzzone S., Cerrano C., Giovine M., Arillo A., Zocchi E. 2004. Abscisic acid signaling through cyclic ADP-ribose in hydroid regeneration. *J. Biol. Chem.* 279 : 39 783—39 788.
- Reischer D., Heyfets A., Shimony S., Nordenberg J., Kashman Y., Flescher E. 2007. Effects of natural and novel synthetic jasmonates in experimental metastatic melanoma. *Br. J. Pharmacol.* 150 (6) : 738—749.
- Rotem R., Fingrut O., Moskovitz J., Flescher E. 2003. The anti-cancer plant stress-protein methyl jasmonate induces activation of stress-regulated c-Jun N-terminal kinase and p38 protein kinase in human lymphoid cells. *Leukemia.* 17 (11) : 2230—2234.
- Rotem R., Heyfets A., Fingrut O., Blickstein D., Shaklai M., Flescher E. 2005. Jasmonates: novel anticancer agents acting directly and selectively on human cancer cell mitochondria. *Cancer Res.* 65 : 1984—1993.
- Scarfi S., Ferraris C., Fruscione F., Fresia C., Guida L., Bruzzone S., Usai C., Parodi A., Millo E., Salis A., Burastero G., De Flora A., Zocchi E. 2008. Cyclic ADP-ribose-mediated expansion

sion and stimulation of human mesenchymal stem cells by the plant hormone abscisic acid. *Stem Cells*. 26 : 2855—2864.

Schaller A., Stintzi A. 2009. Enzymes in jasmonate biosynthesis — structure, function, regulation. *Phytochemistry*. 70 : 1532—1538.

Schwenger P., Bellosta P., Vietor I., Basilico C., Skolnik E. Y., Vilcek J. 1997. Sodium salicylate induces apoptosis via p38 mitogen-activated protein kinase but inhibits tumor necrosis factor-induced c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase activation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 94 : 2869—2873.

Song S., Qi T., Wasternack C., Xie D. 2014. Jasmonate signaling and crosstalk with gibberellin and ethylene. *Curr. Opin. Plant Biol.* 21 : 112—119.

Sturla L., Fresia C., Guida L., Bruzzone S., Scarfi S., Usai C., Fruscione F., Magnone M., Millo E., Basile G., Grozio A., Jacchetti E., Allegretti M., De Flora A., Zocchi E. 2009. LANCL2 is necessary for abscisic acid binding and signaling in human granulocytes and in rat insulinoma cells. *J. Biol. Chem.* 284 : 28 045—28 057.

Sturla L., Fresia C., Guida L., Grozio A., Vigliarolo T., Manino E., Millo E., Bagnasco L., Bruzzone S., De Flora A., Zocchi E. 2011. Binding of abscisic acid to human LANCL2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415 : 390—395.

Suzuki T., Ezure T., Ishida M. 1998. Synergistic effects of some pairs of antioxidants and related agents on mouse leukaemia L5178Y cell growth *in-vitro*. *J. Pharm. Pharmacol.* 50 : 1173—1177.

Tong Q. S., Jiang G. S., Zheng L. D., Tang S. T., Cai J. B., Liu Y., Zeng F. Q., Dong J. H. 2008. Natural jasmonates of different structures suppress the growth of human neuroblastoma cell line SH-SY5Y and its mechanisms. *Acta Pharmacol. Sin.* 29 : 861—869.

Tossi V., Cassia R., Bruzzone S., Occhi E., Lamattina L. 2012. ABA says NO to UV-B: a universal response? *Trends Plant Sci.* 17 : 510—517.

Troudi A., Samet A. M., Zeghal N. 2010. Hepatotoxicity induced by gibberellic acid in adult rats and their progeny. *Exp. Toxicol. Pathol.* 62 : 637—642.

Tsumura H., Akimoto M., Kiyota H., Ishii Y., Ishikura H., Honma Y. 2009. Gene expression profiles in differentiating leukemia cells induced by methyl jasmonate are similar to those of cytoki-

nins and methyl jasmonate analogs induce the differentiation of human leukemia cells in primary culture. *Leukemia*. 23 (4) : 753—760.

Wang L., Wu J. 2013. The essential role of jasmonic acid in plant herbivore interactions using the wild tobacco *Nicotiana attenuate* as a model. *J. Gen. Genomics*. 40 : 597—606.

Wang Y. H., Irving H. R. 2011. Developing a model of plant hormone interactions. *Plant Signal. Behavior*. 6 : 494—500.

Wasternack C. 2007. Jasmonates: an update on biosynthesis, signal transduction and action in plant stress response, growth and development. *Ann. Bot.* 100 : 681—697.

Wasternack C., Hause B. 2013. Jasmonates: biosynthesis, perception, signal transduction and action in plant stress response, growth and development. An update to the 2007 review in *Annals of Botany*. *Ann. Bot.* 111 : 1021—1058.

Yeruva L., Elegbede J., Carper S. 2008. Methyl jasmonate decreases membrane fluidity and induces apoptosis through tumor necrosis factor receptor 1 in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*. 19 : 766—776.

Zhang C., Huang Z. 2013. Effects of endogenous abscisic acid, jasmonic acid, polyamines, and polyamine oxidase activity in tomato seedlings under drought stress. *Sci. Horticulturae*. 159 : 172—177.

Zhang Y., Zhang H., Chen J., Zhao H., Zeng X., Zhang H., Qing C. 2012. Antitumor and antiangiogenic effects of GA-13315, a gibberellin derivative. *Invest. New Drugs*. 30 : 8—16.

Zhao H. W., Li L. W., Pan J., Han B., Wen Y. M. 2007. Effect on induction of differentiation of TCA8113 cells affected by abscisic acid *in vitro*. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 25 : 508—512.

Zocchi E., Basile G., Cerrano C., Bavestrello G., Giovine M., Bruzzone S., Guida L., Carpaneto A., Magrassi R., Usai C. 2003. ABA- and cADPR-mediated effects on respiration and filtration downstream of the temperature-signaling cascade in sponges. *J. Cell Sci.* 116 : 629—636.

Zocchi E., Carpaneto A., Cerrano C., Bavestrello G., Giovine M., Bruzzone S., Guida L., Franco L., Usai C. 2001. The temperature-signaling cascade in sponges involves a heat-gated cation channel, abscisic acid, and cyclic ADP-ribose. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 98 (26) : 14 859—14 864.

Поступила 10 IX 2015

EFFECTS OF DIFFERENT CLASSES OF PLANT HORMONES ON MAMMALIAN CELLS

M. S. Vildanova,¹ * E. A. Smirnova^{1, 2}

¹ Biological Faculty of M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234,
and ² Russian Agricultural Biotechnology Research Institute, Moscow, 127550;

* e-mail: vch41048@mail.ru

Plant hormones are signal molecules of different chemical structure, secreted by plant cells and acting at low concentrations as regulators of plant growth and differentiation. Certain plant hormones are similar to animal hormones or can be produced by animal cells. A number of studies show that the effect of biologically active components of plant origin including plant/phyto hormones is much wider than was previously thought, but so far there are no objective criteria for assessing the influence of phytohormones on the physiological state of animal cells. Presented in the survey data show that plant hormones, which have different effects on plant growth and development (jasmonic, abscisic and gibberellic acids), are not neutral to the cells of animal origin, and animal cells response to them may be either positive or negative.

Key words: plant hormones, jasmonic acid, abscisic acid, gibberellic acid.