

DOI: 10.7868/S0041377118090011

РОЛЬ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

© С. Н. Борхсениус,^{1,*} А. А. Дакс,¹ О. А. Федорова,¹
О. А. Чернова,² Н. А. Барлев¹

¹ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064,
и ² Казанский институт биохимии и биофизики КНЦ РАН, Казань, 420111;
* электронный адрес: snborch@gmail.com

Многие виды микоплазм могут вызывать патологические изменения организма-хозяина, часто осложненные иммунными нарушениями. Воспалительные заболевания, связанные с микоплазменной инфекцией, известны как атипичная пневмония, мастит, уретрит, сальпингит, артрит и бронхолегочная дисплазия. Микоплазма может оказывать прямое влияние на метаболизм и физиологию клеток-хозяев, мешая процессу потребления питательных веществ, выделяя активные формы кислорода, которые вызывают генотоксический стресс. Ответ на повреждение ДНК обычно контролируется фактором транскрипции — белком p53, основным супрессором опухолей у человека, известным также как «хранитель генома». Однако в случае микоплазменной инфекции активность фактора p53 снижается. При этом происходит активация его физиологического антагониста, ядерного фактора NF-κB, который является медиатором воспалительных реакций. Реакция на микоплазменную инфекцию у млекопитающих включает в себя несколько сигнальных систем, вызывающих активацию механизмов врожденного и приобретенного иммунитета и, следовательно, развитие как острых, так и хронических воспалительных процессов. Воспаление связано с действием иммунных медиаторов, которые высвобождаются эпителиальными клетками и лейкоцитами в ответ на инфекцию микоплазмой. Сигнальный каскад, вызванный распознаванием возбудителя, индуцирует активацию NF-κB с последующей экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов. Транскрипционный фактор NF-κB обуславливает хроническое воспаление в месте инвазии патогена, которое на фоне подавления активности ядерного фактора p53 в конечном итоге формирует очаги, способствующие образованию опухоли.

Ключевые слова: микоплазмы, транскрипционные факторы NF-κB и p53, канцерогенез

Микоплазмы — это бактерии с одним из самых маленьких геномов. Из-за отсутствия клеточной стенки, что является основной характеристикой этих бактерий, микоплазмы отнесены к отдельному классу Mollicutes. Известно более 200 видов Mollicutes (Mycoplasmas). Отсутствие у микоплазм клеточной стенки определяет разнообразие морфологических форм этих бактерий. Небольшой размер генома обуславливает ограниченные возможности биосинтеза и, следовательно, зависимость микоплазм от клеток-хозяев высших организмов. Микоплазмы являются облигатными гетеротрофами. Они адаптировались к тесному сосуществованию с высшими эукариотами и в конечном итоге превратились в паразитов животных и растений (см. обзоры: Browning et al., 2014; Борхсениус и др., 2016). Для микоплазм характерна длительная персистенция в организме хозяина, иногда в течение всей жизни. При определенных условиях многие микоплазмы могут вызывать патологические изменения организма-хозяина, часто осложненные иммунными нарушениями. Микоплазмы могут оказывать прямое влияние на метаболизм и физиологию клеток хозяев, мешая процессу потребления питательных веществ и выделяя активные

формы кислорода, которые вызывают генотоксический стресс. Однако принято считать, что по большей части они существуют как бессимптомные инфекции человека и животных (Razin et al., 1998). В целом наличие вирулентных свойств, связанных с инфекционностью, инвазивностью и персистентностью, отражает приобретение микоплазмами на определенном этапе их эволюции способности избегать иммунного контроля со стороны организма-хозяина. Микоплазменные инфекции высших организмов обычно связаны с подавлением регуляции иммунной сигнализации. Инфекция некоторыми штаммами микоплазм приводит к активации ядерного фактора кап-па-би (NF-κB), который является основным медиатором воспалительных реакций (Karin, 2006).

В большинстве клеток в нормальных условиях NF-κB существует в виде неактивного цитоплазматического комплекса, который состоит из субъединиц p50 и p65 (RelA) и ингибирующей субъединицы семейства IκB. При активации в ответ на различные раздражители, включая вирусные и бактериальные инфекции, воспалительные цитокины и стрессиндуцирующие агенты (Karin, Ben-Neriah, 2000; Hiscott et al., 2001), киназа IκB (IKKβ) фосфо-

рирует IкВ α , вызывая его полиубиквитинирование и последующую деградацию 26S-протеасомой. Убиквитин-зависимая деградация ингибитора IкВ α заставляет NF-кВ перемещаться из цитоплазмы в ядро и транскрибировать гены-мишени NF-кВ. Поскольку NF-кВ контролирует экспрессию многих провоспалительных цитокинов, считается, что NF-кВ и его регулятор ИКК являются инструментальными регуляторами врожденного иммунного ответа на инфицирование патогенами.

Важно отметить, что в рамках своей транскрипционной программы NF-кВ также подавляет активность опухолевого супрессора p53, который является основным опухолевым супрессором позвоночных (Murphy et al., 2011). Фактор p53 работает как датчик общего клеточного стресса и становится транскрипционно активным в течение нескольких минут после первоначальной репрессии (Espinosa, Emerson, 2001). В отсутствие стресса p53 поддерживается на базальном уровне его отрицательным регуляторным белком MDM2, который способствует деградации p53 через убиквитин-зависимый протеолиз (Bond et al., 2005; Дакс и др., 2013; Grigoreva et al., 2015). Примечательно, что сам ген, кодирующий MDM2, является транскрипционной мишенью p53. Таким образом, петля отрицательной обратной связи p53—MDM2 играет критически важную роль в регуляции активности p53 в отсутствие стресса. При генотоксическом стрессе p53 подвергается множественным посттрансляционным модификациям, включая фосфорилирование на нескольких участках, которые опосредуются стресс-киназами ATM, ATR, p38, HIPK и др. (Meek, 2015). Каскад фосфорилирования вызывает еще один набор модификаций, включающих в себя метилирование и ацетилирование, которые предотвращают убиквитинирование и, таким образом, делают p53 транскрипционно активным (литературу см.: Magouso et al., 2013). В дополнение к кодирующим генам p53 контролирует экспрессию различных некодирующих РНК (Barlev et al., 2010; Lezina et al., 2013). В нескольких публикациях было показано, что микоплазмы способны ингибировать p53—опосредованный контроль контрольных точек клеточного цикла и апоптоза (Logunov et al., 2008). Эти свойства микоплазм показывают, что они могут выступать в качестве факторов, способствующих развитию рака.

В настоящем обзоре мы попытались обобщить известную в настоящее время информацию о роли микоплазм в регуляции иммунного ответа хозяина и их взаимодействии с фактором p53.

Иммунный ответ организма-хозяина на инфекцию микоплазмой

Большинство микоплазм — это комменсалы или патогены, инфицирующие поверхность эукариотических клеток. Однако некоторые микоплазмы имеют склонность к инвазии и персистенции в клетках-хозяевах (Rottem et al., 2012). Даже находясь на поверхности клетки-хозяина, микоплазмы находятся в тесной связи с клеточной мембраной, тем самым модулируя экспрессию генов клеток-хозяев. Реакция на инфекцию у млекопитающих включает в себя несколько сигнальных систем, вызывающих активацию механизмов врожденного и приобретенного иммунитета и, следовательно, развитие как острых, так и хронических воспалительных процессов. Микоплазмам удается избежать иммунного контроля, а

затем колонизировать поверхности слизистой оболочки и распространяться на различные ткани тела. Возможность избавиться от патогена зависит от эффективности иммунного ответа гуморального и клеточно-опосредованного компонентов иммунной системы хозяина и их взаимодействия. Однако время, необходимое для реализации полного иммунного ответа, часто является достаточным для адаптации микоплазм к стрессовым условиям окружающей среды и адаптации в обновленной нише. В связи с этим считается, что разработка эффективных подходов к борьбе с микоплазменными инфекциями должна быть направлена на блокирование начальных стадий инфекции (Javed et al., 2005; Kumar et al., 2011).

Воспалительные заболевания, связанные с микоплазменной инфекцией, включают в себя атипичную пневмонию, мастит, уретрит, сальпингит, артрит и бронхолегочную дисплазию, особенно опасные для новорожденных. Воспаление связано с действием иммунных медиаторов, которые высвобождаются эпителиальными клетками и лейкоцитами в ответ на инфекцию микоплазмой. Сигнальный каскад, вызванный распознаванием возбудителя, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, активацию NF-кВ и миграцию гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов, обеспечивая их приток в место проникновения патогенов. Более подробная информация о реактивности врожденного иммунитета — сигнальные каскады, индукция воспалительных процессов и другие аспекты иммунного ответа — обсуждаются в недавних обзорных работах (Chernov et al., 2014; Борхсениус и др., 2016).

Микоплазмы — основные контаминанты клеток в культуре

Огромный массив современных методов в клеточной биологии связан с использованием клеточных культур. Было обнаружено, что клеточные культуры всех типов, происходящие из разных эукариотических организмов (млекопитающих, птиц, рептилий, рыб, насекомых и растений), склонны к спонтанной инфекции (заражению) микоплазмами. Это связано с тем, что стандартные условия культивирования эукариотических клеток *in vitro* благоприятны для роста микоплазм (Razin, Hayflick, 2010; Rottem et al., 2012). В дополнение к исходным организмам, чьи тканевые клетки были перенесены в культуры *in vitro*, источниками микоплазменного загрязнения могут быть сами исследователи, компоненты питательной среды и лабораторное оборудование. Все члены класса Mollicutes являются потенциальными загрязнителями клеточных культур эукариот. К настоящему времени идентифицировано около трех десятков видов *Mycoplasma*, которые загрязняют клеточные культуры. Среди них наиболее распространенными (95 % случаев) являются шесть видов — *Mycoplasma arginini*, *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. hyorhinae*, *M. orale* и *Acholeplasma* (Uphoff, Drexler, 2011, 2013; Rottem et al., 2012). Оставшиеся 5 % случаев заражения включают в себя главным образом следующие виды: *M. alcaescens* (естественный хозяин — крупный рогатый скот), *M. buccale* (человек), *M. canis* (собака), *M. gallisepticum* (домашняя птица), *M. genitalium* (человек), *M. pirum* (крупный рогатый скот), *M. pneumoniae* (человек) и *M. pulmonis* (мышь). Интересно, что, несмотря на высокую специфичность для естественных хозяев, микоплазмы неспецифичны по отношению к типу

клеток, инфицированных *in vitro*. Среди микоплазменных контаминаций, спонтанно инфицирующих клеточные культуры, преобладающими источниками заражения являются сам исследователь и компоненты культуральной среды, в основном сыворотки животных. Среди других типов контаминаций — вирусы и клеточные культуры посторонних линий (см. обзоры: Uphoff, Drexler, 2011, 2013; Морозова и др., 2017).

Большинство экспериментальных работ по взаимодействию микоплазм с клетками человека и животных проводят на клеточных культурах. На ранних стадиях заражения клеток в культуре микоплазменная инфекция внешне не проявляется до множественности заражения около 100 микоплазм на эукариотическую клетку. Однако долгосрочная инфекция (похожая на хронические инфекции у животных и человека) в клеточных культурах может быть связана с повышенной частотой хромосомной нестабильности, т. е. хромосомными aberrациями и злокачественными новообразованиями (Grace et al., 1965; Tsai et al., 1995; Feng et al., 1999). В частности, сообщалось, что длительная инфекция *M. fermentans* или *M. penetrans* вызвала «спонтанную» неопластическую трансформацию фибробластов эмбрионов мыши в сочетании со сверхэкспрессией протоонкогенов *H-ras* и *C-myc* (Zhang et al., 1997).

Микоплазменные инфекции способствуют опухолевой трансформации

Вопросы возможной причинно-следственной связи микоплазменной инфекции с онкологическим заболеванием и параллельно связь микоплазменной инфекции клеток млекопитающих в культуре с хромосомными aberrациями обсуждались в течение длительного времени, но экспериментальные данные, опубликованные в конце минувшего тысячелетия, казались недостаточными, для того чтобы сделать такой важный вывод (Cimolai, 2001). Однако данные, полученные в начале текущего века, не оставляют сомнений в том, что по крайней мере некоторые микоплазмы способны индуцировать изменения кариотипа и злокачественную трансформацию в хронически инфицированных клеточных культурах (Полянская, Ефремова, 2000, 2010). Как только молекулярные механизмы этих явлений станут яснее, оживление интереса к вопросу о связи микоплазменной инфекции и злокачественной трансформации эукариотической клетки представляется неизбежным.

В серии работ, посвященных модуляции транскрипционного профиля клеточных культур, зараженных микоплазмами, было показано, что микоплазмы вызвали изменения экспрессии многих генов в клетке-хозяине. Количество генов с четкой регуляцией экспрессии включает в себя наиболее важные гены, кодирующие регуляторные белки: онкогены, гены супрессоров опухолей, цитокины, рецепторы и компоненты сигнальных путей (Zhang et al., 2000; Lavrič et al., 2008; Mou et al., 2013). Изменения экспрессии могут быть значительными уже через несколько часов после заражения, а длительное культивирование инфицированных клеток может привести к их необратимой злокачественной трансформации. Так, неопластическая трансформация доброкачественных эпителиальных клеток предстательной железы человека (ВРН-1) наблюдалась в результате их длительного культивирования (19 нед) с *M. genitalium* или *M. hyorhinis*

(Namiki et al., 2009). Злокачественность трансформации в этом случае была подтверждена опухолеобразованием (при ксенотрансплантации) у бестимусных мышей. В то же время было выявлено увеличение числа хромосомных aberrаций и полисомия. Эти данные свидетельствуют о том, что микоплазмы могут действовать как фактор, способствующий раку у людей и животных. Связанные с раком клеточные процессы, происходящие под влиянием микоплазменной инфекции, суммированы на рисунке.

Давно известно, что микоплазмы *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum* часто высеваются от пациентов с простатитом (Oriel, 1983). Но для того чтобы в конечном итоге доказать связь между микоплазменной инфекцией и предрасположенностью к раку, требуются широкомаштабные эпидемиологические корреляционные исследования. При этом важно отметить, что в результате недавнего клинического исследования *M. hominis* от пациентов с раком предстательной железы была изолирована в 3 раза чаще, чем от пациентов с доброкачественной гиперплазией этой же железы (Barykova et al., 2011).

Микоплазменные инфекции и воспаление

На уровне организма взаимодействие с микоплазмами, как и с другими бактериями, обычно начинается на слизистых респираторного, репродуктивного или конъюнктивного эпителия. Стандартный ответ на инфекцию — воспаление. Связывание микоплазм со слизистыми поверхностями опосредуется, с одной стороны, цитоадгезинами этих бактерий, с другой — специальными компонентами эпителиальных клеток (Loveless et al., 1992; Javed et al., 2005; Medzhitov, 2007). Многие микоплазмы имеют липопротеины и (или) специфические связывающие органеллы, которые взаимодействуют с клеточными рецепторами и инициируют процесс взаимного распознавания бактерий и организма-хозяина с помощью известных механизмов, которые являются частью клеточных сигнальных каскадов. На клеточной поверхности микоплазм экспонировано множество липопротеинов, многие из которых могут контактировать с эпителиальными клетками и лейкоцитами организма-хозяина. Воспалительная реакция инициируется путем активации рецепторов, экспрессируемых в иммунных клетках, структура которых кодируется в геноме (рецепторы распознавания соответствующих паттернов-образов: PRR). Клетки врожденной иммунной системы распознают связанный с патогенами молекулярный образ (PAMP) во взаимодействии его со специализированными PRRs — Toll-подобными рецепторами (TLR) и NOD-подобными рецепторами. TLR обычно являются первыми молекулами, которые взаимодействуют с PAMP и инициируют сигнальный каскад в клетке-хозяине, что определяет специфичность иммунного ответа против конкретного инфекционного агента (Kumar, Yerneni, 2009). Некоторые PRR также способны распознавать различные эндогенные (небактериальные) сигналы, которые возникают во время повреждения тканей или клеток и обычно называются связанными с опасностью молекулярными структурами (паттернами) — DAMP (Medzhitov, 2007).

Поскольку многие PAMPs, известные для других бактерий, отсутствуют у представителей класса Mollicutes (например, липотейхоевая кислота, флагеллин и некоторые липополисахариды), исследования клеточных механизмов распознавания микоплазм иммунной системой

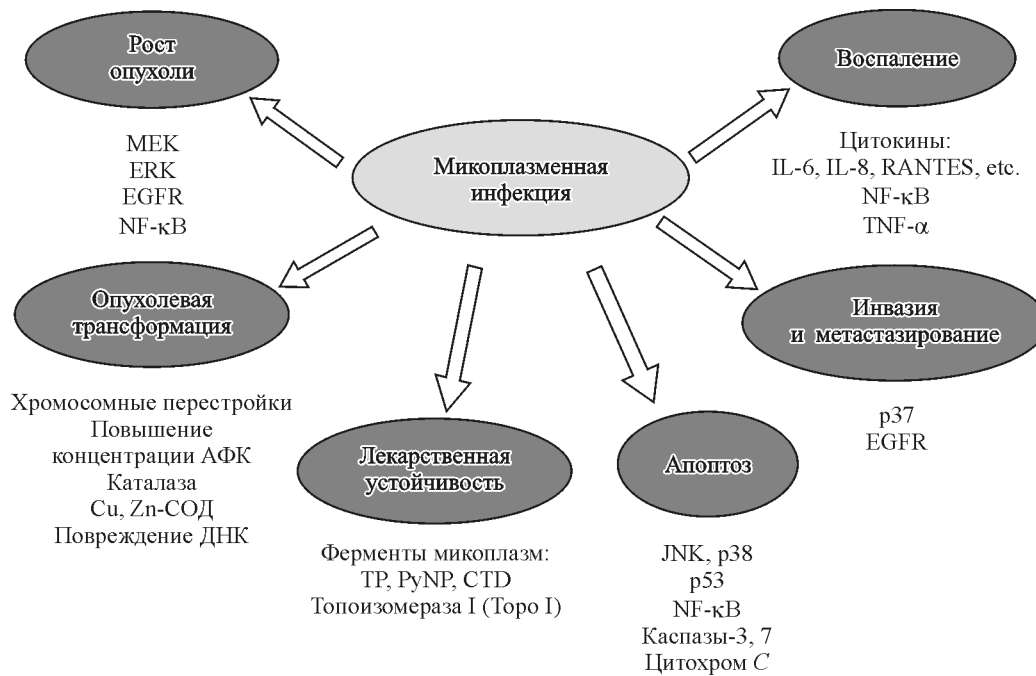


Схема клеточных процессов (с указанием ключевых сигнальных молекул), связанных с канцерогенезом, на которые влияет микоплазменная инфекция.

MEK — митогенактивируемая протеинкиназа, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста, ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, NF-κB — ядерный фактор «каппа-би», универсальный фактор транскрипции, Cu,Zn-SOD — Cu,Zn-супероксиддисмутаза, TP — тимидинфосфорилаза, PyNP — пиримидиннуклеозидфосфорилаза, CTD — цитидиндеаминаза, Topo I — топоизомераза I, JNK — c-Jun N-терминальная киназа, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) — белковый фактор, хемокин, называемый также KLF13, кодируется у человека геном *CCL5*, связан с активацией нормальных T-клеток, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

млекопитающих были сосредоточены на изучении сигнализации, опосредованной рецептором, связанным с бактериальными ЛП, — TLR 1, 2, 4 и 6 (Takeda et al., 2002; Peltier et al., 2007). Первым липопептидом микоплазмы, в отношении которого было обнаружено связывание с TLR, был липопептид-2 *M. fermentans* (MALP-2), активирующий макрофаги. Показано, что гетеродимеры TLR 1/2 или TLR 2/6 связываются с триацилированным или диацилированным ЛП соответственно (Okusawa et al., 2004; Shimizu et al., 2007). Это наблюдение подтверждается тем фактом, что у мышей с нокаутом генов TLR2 и MyD88 в отличие от мышей дикого типа MALP-2 не индуцирует передачу сигналов. Связывание липопептида микоплазмы с TLR индуцирует активацию сигнальных путей, которые приводят к стимуляции экспрессии NF-κB. Активация экспрессии этого транскрипционного фактора затем индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, MALP-2 стимулирует секрецию у моноцитов человека TNF-α, IL6, MIP-1β, GRO-α, MCP-1, MIP-1α (Kaufmann et al., 1999), CXCL13, CXL14, RANTES (Mohammed et al., 2007) и MIP-2 (Dieters, Muhlradt, 1999). Гомолог MALP-2 от *M. gallisepticum* R low P47 аналогичным образом индуцирует экспрессию TNF-α, IL-6 и MIP-1β у птиц, инфицированных этой микоплазмой (Mohammed et al., 2007).

Эти данные указывают на консервативный характер лигандов микоплазмы, которые определяют клеточную сигнализацию от филогенетически отдаленных организмов. По-видимому, не только целые клетки микоплазмы, но и отдельные липопептиды (например, триацилированные липопептиды) микоплазмы, выделенные и очищенные, могут индуцировать инфильтрацию лейкоцитов в дыхательных путях (Shimizu et al., 2008). Сигналы, опосредуемые связыванием лигандов с TLR, обычно приводят к активации NF-κB и антиапоптотическому статусу клетки. Кроме того, многие из сигнальных путей, вовлеченных в процесс малегинизации, вероятно, связаны с активацией NF-κB (Karin, 2009; Grivennikov et al., 2010). Из нескольких давно опубликованных сообщений следует, что микоплазмы способны предотвращать апоптоз или, наоборот, индуцировать гибель клеток (Sokolova et al., 1998; Feng et al., 1999; Hall et al., 2000).

На пяти видах *Mycoplasma*, рассмотренных более подробно, было показано, что *M. fermentans* и *M. penetrans* эффективно поддерживают непрерывный рост миелобластоидных мышечных клеток линии 32D после отмены IL-3. Эффект при заражении клеток *M. fermentans* был сильнее, чем в случае *M. penetrans*. Напротив, *M. hominis* и *M. salivarium* ускоряли апоптоз 32D-клеток, а *M. genitalium* не оказывала существенного влияния на апоптоз (Zhang, Lo, 2007). Авторы цитируемой работы предположили, что различные виды микоплазм могут быть про- или антиапоптотическими индукторами, поскольку они могут модифицировать экспрессию ключевых регуляторных генов апоптоза по-разному. Предлагалось даже называть виды микоплазм согласно их влиянию на апоптоз — проапоптотическими или антиапоптотическими. Молекулярная природа различий между видами микоплазм в части их способности модулировать сигнализацию так или иначе, остается неопределенной. Это предположение о преимущественной двунаправленной индукции по отношению к клеткам-хозяевам (апоптотической или антиапоптотической) для разных видов микоплазм требует более широких и подробных исследований.

Позднее было показано, что различные виды *Mycoplasma* (изучали 4 вида — *M. fermentans*, *M. arginini*,

M. hominis и *M. arthritidis*) обладают различной эффективностью активации NF-κB и ингибирования p53-опосредованного контроля клеточного цикла и апоптоза. Наиболее эффективной в этом отношении была *M. arginini*. Кроме того, было обнаружено, что инфекция фибробластов крыс *M. arginini* является достаточной для онкогенной трансформации, индуцированной Ras. Поэтому авторы пришли к выводу, что по крайней мере некоторые микоплазмы могут воздействовать на инфицированные клетки в качестве функционального антагониста p53-супрессирующего онкогена (Logunov et al., 2008).

Известно, что в условиях острого воспаления независимо от того, что вызвало воспаление, реакция активированного NF-κB является сильной, кратковременной и обратимой. Успешный острый ответ приводит к элиминации инфекционного агента (или другого стимула) с последующим прекращением воспаления и восстановлением повреждения тканей. Активация NF-κB прекращается с использованием механизма обратной связи, включающего индукцию IκBa, ингибитора NF-κB. В отличие от острого ответа активация NF-κB при хроническом воспалении умеренная, но длительная. Последнее может быть связано с пониженным уровнем экспрессии ингибитора IκBa или реактивацией NF-κB, вызванной конститутивным присутствием PAMP или DAMP, что приводит к длительному колебанию (периодическому поддержанию) активности NF-κB. Фактически происходит длительная активация NF-κB, которая создает состояние хронического воспаления (Chiao et al., 1994; Karin, 2006; Ak, Levine, 2010). В соответствии с этим было показано, что NF-κB конститутивно активируется в большинстве опухолей (Lee et al., 2007) и обычно функционирует как онкоген с выраженным антиапоптотическим эффектом (Gurova et al., 2005).

p53 и воспаление

Накапливается все больше свидетельств в пользу того, что p53 является отрицательным регулятором воспаления. Было выявлено, что проявления аутоиммунных заболеваний, включая коллагениндуцированный артрит и экспериментальный аутоиммунный энцефалит, были более выраженными у мышей с дефицитом p53, чем у мышей дикого типа (Okuda et al., 2003). Кроме того, воспалительная инфильтрация легких и последующее разрушение альвеолярной архитектуры, вызванное хроническим воздействием разрушающего агента блеомицина на ДНК, заметно увеличивались у мышей с нокаутом по гену p53 и у трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный p53 в легких по сравнению с мышами дикого типа (Davis et al., 2000). Наконец, NF-κB-регулируемая экспрессия факторов роста и ангиогенных факторов помогала восстановить целостность тканей. Аналогичные результаты были описаны в исследовании, в котором использовалась модель мышинового LPS-индуцированного повреждения легких (Liu et al., 2009). По данным этих авторов, нейтрофилы и макрофаги мышей с нокаутом по p53 демонстрировали повышенные ответы на стимуляцию ЛПС по сравнению с клетками дикого типа, демонстрируя более сильную индукцию провоспалительных цитокинов и усиленную активность связывания ДНК NF-κB. Кроме того, мыши с p53-нокаутом были более восприимчивы к ЛПС-индуцированному острому повреждению легких по сравнению с мышами дикого типа (Liu et al., 2009).

Молекулярные механизмы регулирования взаимодействий NF-κB и p53 через ингибитор IκB

Известно, что антагонистом NF-κB является p53, основной супрессор опухолей. В ряде исследований обнаружена связь между хроническим воспалением, прогрессией опухоли и влиянием на баланс этих процессов NF-κB и p53 (см. обзор: Gudkov, Komarova, 2016). Генетическое или фармакологическое ингибирование конститутивно активного NF-κB в различных линиях опухолевых клеток приводит к активации функции p53 и смерти опухолевых клеток через p53-зависимый апоптоз (Gurova et al., 2005). В связи с тем что процесс воспаления может подавить функцию p53, очевидная гипотеза заключается в том, что канцерогенность хронического воспаления обусловлена тем, что активированный NF-κB подавляет активность p53 (Gudkov, Komarova, 2016). Важнейшими функциями фактора транскрипции p53 являются поддержание геномной стабильности при повреждении ДНК и подавление онкогенной активности (Pouyourovsky, Prives, 2006). Фактор p53 реагирует на различные типы повреждения ДНК и в зависимости от тяжести стресса вызывает либо остановку клеточного цикла, либо апоптоз. Подавление активности p53 является предпосылкой для трансформации клеток млекопитающих онкогенами-драйверами. Например, в клетках грызунов активность p53 является единственным барьером, который преодолевается в фибробластах при использовании активированного онкогена Ras для индукции полностью трансформированного фенотипа в фибробластах (Serrano et al., 1997). Интересно отметить, что отмена функции p53 является важным условием успешной репликации некоторых вирусов, таких как папиллома-вирус человека (ВПЧ) и аденовирусы. ВПЧ-инфекция приводит к физической деградации p53 путем связывания с вирусным белком E6 (Mantovani, Banks, 2001). Недостаточность инактивации p53 ингибирует репликацию вируса из-за быстрого апоптотического ответа в клетках хозяина (Lisovskaya, Witkowski, 2003).

Хронический и бессимптомный характер многих микоплазменных инфекций свидетельствует о том, что для подавления ответа клетки-хозяина микоплазма может использовать механизмы, подобные вирусным. Действительно, заражение фибробластов крыс и мышей *M. arginini* было достаточным для их трансформации с помощью онкогенного H-Ras, тогда как клетки, свободные от микоплазмы, подвергались необратимой p53-зависимой остановке деления (Logunov et al., 2008). По мнению авторов цитированной работы, микоплазменная инфекция в их экспериментах была столь же эффективной, как и shRNA-опосредованный нокаут экспрессии p53 в фибробластах грызунов, что делает возможным трансформацию, вызванную белком Ras. Эти наблюдения показывают, что микоплазма, инфицирующая клетки в культуре, функционально играет роль онкогена, супрессирует p53 и «кооперируется» с онкогенным белком Ras при трансформации клеток. Давно наблюдавшиеся канцерогенные и мутагенные эффекты микоплазм могут быть связаны с ингибированием функции p53 под влиянием NF-κB (Logunov et al., 2008; Varykova et al., 2011). Путь NF-κB является основным регулятором иммунитета и «отвечает» за реакцию организма на внешний стресс, в том числе на вторжение паразитов, включая микоплазмы (Karin, 2006). Как и путь p53, путь NF-κB также часто дерегулируется при раке. Однако в отличие от инактивации опухолевого

супрессора p53 NF-κB конститутивно активируется в большинстве опухолей и обычно функционирует как онкоген с антиапоптотическим эффектом (Lee et al., 2007). Более того, конститутивно активный NF-κB является одним из факторов функциональной инактивации p53 в опухолях (Gurova et al., 2005).

Таким образом, наиболее часто наблюдаемое взаимодействие между NF-κB и p53 является антагонистическим (Weisz et al., 2007; Szoltysek et al., 2008). Названные авторы описали ряд механизмов, посредством которых NF-κB может «закрыть» активность p53. Среди документированных моделей для объяснения опосредованной NF-κB отрицательной регуляции p53 является NF-κB-зависимая регуляция, повышение уровня Mdm2, основного ингибитора p53, который представляет собой E3-убиквитинлигазу, приводящую к деградации p53 (Egan et al., 2004; Kashatus et al., 2006). Антагонистическое взаимодействие этих двух важнейших факторов транскрипции (NF-κB-p53) и соответствующих сигнальных путей в ответ на микоплазменную инфекцию можно представить как своеобразную дискуссию (Gudkov et al., 2011).

Длительная активация NF-κB создает состояние хронического воспаления и поэтому играет важную роль в предрасположенности к раку (Karin, 2006; Karin et al., 2006; Ben-Neriah, Karin, 2011). Экспериментально показано, что микоплазма (с высокой достоверностью только для *M. arginini*) может одновременно подавлять функцию p53 и конститутивно активировать NF-κB в культивируемых клетках, что имитирует общие черты опухолевых клеток, которые характеризуются неконтролируемым ростом, геномной нестабильностью и резистентностью к апоптотическим стимулам (Logunov et al., 2008). Если мы рассмотрим микоплазменную инфекцию как источник повреждения ДНК и учтем, что при этом понижается активность p53, влияние микоплазм на опухолегенез организмов-хозяев может быть очень интенсивным (Sun et al., 2008). NF-κB-индуцирующую активность микоплазмы можно объяснить стимуляцией рецепторов TLR2/TLR6 липопептидными компонентами R-Pam2 их мембран (Takeda et al., 2002). Связывание липопептида микоплазмы с TLR индуцирует активацию сигнальных путей, лежащих в основе стимуляции экспрессии NF-κB, и NF-κB затем индуцирует экспрессию провоспалительных хемокинов.

Механизмы активации p53 ацетилизацией

Как упоминалось ранее, p53 участвует в ответе организма на вторжение различных патогенов (Wei et al., 2010, 2015; Tsugawa et al., 2012). Например, бактерии *H. pylori* способствуют деградации p53, стабилизируя его антагонист, белок HDM2 (убиквитинлигазу), путем фосфорилирования его по Ser166. Гиперфосфорилированный HDM2 был обнаружен в эпителиальных клетках желудка, совместно культивируемых с *H. pylori* *in vitro* (Bhardwaj et al., 2015). Понижение уровня HDM2 с помощью siRNA или химического ингибитора нутлина-3 супрессирует подавление p53, вызванное бактериями (Zaika et al., 2015). Интересно, что такой же эффект был достигнут химическим ингибированием киназ Akt и Erk, причем предполагается, что эти ферменты могут фосфорилировать белок HDM2 в инфицированных клетках (Bhardwaj et al., 2015). В соответствии с этим уровни фосфорилированного Akt (pAkt) коррелировали с уровнями HDM2 у пациентов,

инфицированных *H. pylori*. Кроме того, в недавних исследованиях сообщалось об идентификации еще одной E3-убиквитинлигазы (Mule/ARF-BP1), участвующей в деградации p53 в клетках, инфицированных *H. pylori* (Wei et al., 2015). В связи с этим было бы интересно посмотреть, могут ли другие p53-специфичные E3-лигазы (например, Pih2, Cop1 и др.) также использоваться бактериальными клетками при инфицировании (Daks et al., 2017).

В совокупности эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что для преодоления защиты клетки-хозяина бактерии инактивируют p53, вероятно, с использованием убиквитинзависимой системы деградации белков в протеасомах (см.: Grigoreva et al., 2015). Для того чтобы быть эффективно убиквитинированным, p53 должен сначала пройти процессы дефосфорилирования и деацетилирования, которые выполняются в основном с помощью деацетилаз WIP1 и HDAC1/2 и Sirt1 соответственно (Parbin et al., 2014). Поэтому было бы интересно выяснить, могут ли микоплазмы каким-то образом регулировать (поднимать) уровни активности этих ферментов в клетке-хозяине или они скорее ослабляют (перенаправляют) активность ацетилтрансфераз, которые конкурируют с E3-убиквитинлигазами за те же субстраты — лизины белка p53.

Несколько ацетилтрансфераз, известных как НАТ (ацетилтрансферазы гистонов), ацетируют p53 в условиях стресса, тем самым делая p53 транскрипционно активным. К ним относятся фактор, связанный с P300 (PCAF), и ряд других ацетилтрансфераз и вспомогательных ядерных белков — CBP/p300, MOZ, MOF и Tip60 (Sykes et al., 2006; Tang et al., 2006; Rokudai et al., 2013). При этом несколько НАТ ацетирует p53 по разным лизидам, что позволяет предполагать возможность специфической тонкой «настройки» p53 для выполнения конкретной программы экспрессии генов — остановки клеточного цикла или апоптоза. Ацетилтрансфераза PCAF и ассоциированные с ней вспомогательные белки CBP/p300 ацетируют p53, предпочтительно на его карбоксильном конце, что стабилизирует p53 (Gu, Roeder, 1997). Далее, другие ацетилтрансферазы — Tip60, MOF и MOZ — ацетируют p53 в его ДНК-связывающем домене (K120), тем самым увеличивая аффинность p53 к регуляторным областям проапоптотических генов (Rokudai et al., 2013).

Исследования *in vivo* выявили физиологическое значение ацетилования для активности p53. В экспериментах на мышях, несущих мутацию молекулы p53 по K117 (соответствует K120 у людей), было продемонстрировано, что такие мутанты были неспособны инициировать p53-опосредованный апоптоз (Li et al., 2012). Кроме того, мутация всех лизинов — потенциальных сайтов ацетилования в ДНК-связывающем домене p53 (K117, K161 и K162) — останавливала клеточный цикл, апоптоз и предотвращала старение (Li et al., 2012). Возможно, не менее важную роль ацетилование играет в регуляции взаимодействия p53 с его собственными модифицирующими ферментами (например, p300/CBP и PCAF/Gcn5) (Barlev et al., 2001; Sachchidanand et al., 2006), которые также являются инструментами инициации транскрипции.

Способность p53 или RelA стимулировать транскрипцию сильно зависит от относительного уровня экспрессии другого белка (p300) (Webster, Perkins, 1999). Важно отметить, что этот эффект наблюдается не только при

сверхэкспрессии описываемых транскрипционных факторов, но его можно наблюдать и с эндогенными уровнями экспрессии, что указывает на биологическую значимость и важность этих белков. К тому же ряд авторов сообщает о репрессии p53 через RelA по p300-зависимому механизму (Ravi et al., 1998). Скорее всего, p53 интерферирует с RelA за связывание с p300 без изменений ДНК-связывающей активности NF-κB. Было обнаружено, что RelA взаимодействует с двумя специфическими областями коактиватора P300 (одна расположена на N-, а другая на C-конце), который также связывает p53. p53-опосредованную репрессию RelA можно преодолеть принудительной сверхэкспрессией p300.

Кроме того, следует отметить, что в двух недавних исследованиях была обнаружена важная роль ацетилирования в регуляции проапоптотической активности p53, которая не зависит от транскрипции (Yamaguchi et al., 2009; Chen et al., 2011). Было показано, что обработка клеток ингибитором (вальпроевой кислотой) деацетилаз HDAC стабилизирует ацетилирование p53 по K120 и коррелирует с митохондриальной локализацией p53 и проапоптотического белка BAX, тем самым индуцируя апоптоз (Chen et al., 2011). Возможный механизм, который учитывает специфичность p53 при выполнении различных клеточных программ, может обеспечиваться репертуаром посттрансляционных модификаций, специфичных для стресса, вызванного разными стимулами, в том числе микоплазменной инфекцией.

Заключение

С учетом того, что микоплазменная инфекция может быть источником повреждения ДНК и ослабления активности p53, влияние микоплазм на онкогенез организма-хозяина может быть очень значительным. Известно, что повреждение ДНК вызывает геномную нестабильность, которая обычно контролируется белком p53. Однако в случае микоплазменной инфекции активность p53 постоянно снижается, возможно из-за отсутствия адекватного ацетилирования, которое «перехватывается» фактором NF-κB. В то же время NF-κB вызывает хроническое воспаление в месте заражения, которое в конечном итоге формирует очаги, способствующие образованию опухолей.

По нашему мнению, терапевтический прицел на ядерный фактор p53 в качестве альтернативы существующим противовоспалительным методам лечения позволяет предложить новый перспективный подход к избавлению от внутри- и внеклеточных патогенов, включая микоплазмы. Более того, поскольку p53 регулируется главным образом посттрансляционными модификациями, было бы интересно проверить, могут ли ингибиторы диацетилаз HDAC1/2 восстанавливать активность p53, что должно способствовать защите организма хозяина от микоплазменных инфекций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 17-75-1019, вклад А. А. Дакс), Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-34-60228, вклад О. Ф. Федоровой) и программы правительства РФ для государственной поддержки научных исследований (проект 14.W03.31.0029, вклад Н. А. Барлева).

Список литературы

- Борхсенюс С. Н., Чернова О. А., Чернов В. М., Вишняков И. Е. 2016. Микоплазмы в биологии и медицине начала 21-го века. СПб.: Наука. 333 с. (Borchsenius S. N., Chernova O. A., Chernov V. M., Vishnjakov I. E. 2016. Mycoplasma in biology and medicine of the 21st century. St. Petersburg: Nauka. 333 p.)
- Дакс А. А., Мелино Д., Барлев Н. А. 2013. Роль различных E3-убиквитинлигаз в регуляции онкосупрессора p53. Цитология. 55 (10): 673—687. (Daks A. A., Melino D., Barlev N. A. 2013. The role of different E3 ubiquitinligases in regulation of the p53 tumor suppressor protein. Tsitologiya. 55 (10): 673—687.)
- Морозова А. В., Борхсенюс С. Н., Вишняков И. Е., Малинин А. Ю. 2017. Контроль чистоты клеточных культур методами клинической ПЦР-диагностики. Цитология. 59 (2) : 99—108. (Morozova A. V., Borchsenius S. N., Vishnyakov I. E., Malinin A. Yu. 2017. Testing the purity of cell cultures using clinical diagnostic PCR kits. Cell and Tissue Biology. 11 (3) : 250—259.)
- Полянская Г. Г., Ефремова Т. Н. 2000. Влияние микоплазменной контаминации клеточной линии карциномы шейки матки человека M HeLa клон 11 на кариотипическую изменчивость. Цитология. 42 (8): 794—801. (Poljanskaya G. G., Efremova T. N. 2000. Effect of mycoplasma contamination of a human cervical carcinoma cell line M HeLa clone 11 on karyotypic variability. Tsitologiya. 42 (8): 794—801.)
- Полянская Г. Г., Ефремова Т. Н. 2010. Влияние *Mycoplasma salivarium* в отсутствие и в присутствии L-аргинина на кариотипическую изменчивость в клеточной линии фибробластов кожи индийского мунтжака при длительном культивировании. Цитология. 52 (12) : 997—1004. (Poljanskaya G. G., Efremova T. N. 2010. The influence of *Mycoplasma salivarium* in the absence and presence of L-arginine on karyotypic variability in cell line of the Indian Muntjak skin fibroblasts under long-term cultivation. Tsitologiya. 52 (12) : 997—1004.)
- Ak P., Levine A. J. 2010. p53 and NF-κB: different strategies for responding to stress lead to a functional antagonism. FASEB J. 24 : 3643—3652.
- Barlev N. A., Liu L., Chehab N. H., Mansfield K., Harris K. G., Halazonetis T. D., Berger S. L. 2001. Acetylation of p53 activates transcription through recruitment of coactivators/histone acetyltransferases. Mol. Cell. 8 : 1243—1254.
- Barlev N. A., Sayan B. S., Candi E., Okorokov A. L. 2010. The microRNA and p53 families join forces against cancer. Cell Death Differ. 17 : 373—375.
- Barykova Y. A., Logunov D. Y., Shmarov M. M. et al. 2011. Association of *Mycoplasma hominis* infection with prostate cancer. Oncotarget. 2 : 289—297.
- Ben-Neriah Y., Karin M. 2011. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. Nat. Immunol. 12 : 715—723.
- Bhardwaj V., Noto J. M., Wei J. et al. 2015. *Helicobacter pylori* bacteria alter the p53 stress response via ERK-HDM2 pathway. Oncotarget. 6 : 1531—1543.
- Bond G. L., Hu W., Levine A. J. 2005. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting. Curr. Cancer Drug Targets. 5 : 3—8.
- Browning G. F. 2014. Mollicutes: molecular biology and pathogenesis. In: G. Browning, Ch. Citti (eds). Norfolk, GB: Horizon Biosci. P. 350.
- Chen X., Wong J. Y. C., Wong P., Radany E. H. 2011. Low-dose valproic acid enhances radiosensitivity of prostate cancer through acetylated p53-dependent modulation of mitochondrial membrane potential and apoptosis. Mol. Cancer Res. 9 : 448—461.
- Chernov V. M., Mouzykantov A. A., Baranova N. B., Medvedeva E. S., Grygorieva T. Yu., Trushin M. V., Vishnyakov I. E., Sabantsev A. V., Borchsenius S. N., Chernova O. A. 2014. Extracellular membrane vesicles secreted by mycoplasma *Acholeplasma laidlawii* PG8 are enriched in virulence proteins. J. Proteomics. 110 : 117—128. Doi: 10.1016/j.jprot.2014.07.020. Epub 2014 Jul 31.
- Chiao P. J., Miyamoto S., Verma I. M. 1994. Autoregulation of IκBα activity. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91 : 28—32.

- Cimolai N.* 2001. Do mycoplasmas cause human cancer? *Can. J. Microbiol.* 47 : 691—697.
- Daks A., Petukhov A., Fedorova O., Shuvalov O., Merkulov V., Vasileva E., Antonov A., Barlev N. A.* 2016. E3 ubiquitin ligase Pirh2 enhances tumorigenic properties of human non-small cell lung carcinoma cells. *Genes & Cancer.* 7 : 383—393.
- Davis D. W., Weidner D. A., Holian A., McConkey D. J.* 2000. Nitric oxide-dependent activation of p53 suppresses bleomycin-induced apoptosis in the lung. *J. Exp. Med.* 192 : 857—869.
- Dieters U., Muhlradt P. E.* 1999. Mycoplasma lipopeptide MALP-2 induces the chemoattractant proteins macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), monocyte chemoattractant protein 1, and MIP-2 and promotes leukocyte infiltration in mice. *Infect. Immun.* 67 : 3390—3398.
- Egan L. J., Eckmann L., Greten F. R. et al.* 2004. I κ B-kinase dependent NF- κ B activation provides radioprotection to the intestinal epithelium. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 2452—2457.
- Espinosa J. M., Emerson B. M.* 2001. Transcriptional regulation by p53 through intrinsic DNA/chromatin binding and site directed cofactor recruitment. *Mol. Cell.* 8 : 57—69.
- Feng S. H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S. C.* 1999. Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol. Cell. Biol.* 19 : 7995-8-002.
- Grace J. T. Jr., Horoszewicz J. S., Stim T. B., Mirand E. A., James C.* 1965. Mycoplasmas (PPLO) and human leukemia and lymphoma. *Cancer.* 18 : 1369—1376.
- Grigoreva T. A., Tribulovich V. G., Garabadzhiu A. V., Melino G., Barlev N. A.* 2015. The 26S proteasome is a multifaceted target for anti-cancer therapies. *Oncotarget.* 6 : 24 733—24 749.
- Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M.* 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 140 : 883—899.
- Gu W., Roeder R. G.* 1997. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell.* 90 : 595—606.
- Gudkov A. V., Gurova K. V., Komarova E. A.* 2011. Inflammation and p53: a tale of two stresses. *Genes Cancer.* 2 : 503—516.
- Gudkov A. V., Komarova E. A.* 2016. p53 and the carcinogenicity of chronic inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 6 : 1—23.
- Gurova K. V., Hill J. E., Guo C. et al.* 2005. Small molecules that reactivate p53 in renal cell carcinoma reveal a NF- κ B-dependent mechanism of p53 suppression in tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 102 : 17 448—17 453.
- Hall R. E., Agarwal S., Kestler D. P.* 2000. Induction of leukemia cell differentiation and apoptosis by recombinant P48, a modulin derived from *Mycoplasma fermentans*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 269 : 284—289.
- Hiscott J., Kwon H., Genin P.* 2001. Hostile takeovers: viral appropriation of the NF- κ B pathway. *J. Clin. Invest.* 107 : 143—151.
- Javed M. A., Frasca S., Rood D., Cecchini K., Gladd M., Grey S. J., Silbart L. K.* 2005. Correlates of immune protection in chickens vaccinated with *Mycoplasma gallisepticum* strain GT5 following challenge with pathogenic *M. gallisepticum* strain R(low). *Infect. Immun.* 73 : 5410—5419.
- Karin M.* 2006. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature.* 441 : 431—436.
- Karin M.* 2009. NF- κ B as a critical link between inflammation and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 1(5) : a000141.
- Karin M., Ben-Neriah Y.* 2000. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ [kappa]B activity. *Annu. Rev. Immunol.* 18 : 621—663.
- Karin M., Lawrence T., Nizet V.* 2006. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell.* 124 : 823—835.
- Kashatus D., Cogswell P., Baldwin A. S.* 2006. Expression of the Bcl-3 proto-oncogene suppresses p53 activation. *Genes Devel.* 20 : 225—235.
- Kaufmann A., Muhlradt P. F., Gemsa D., Sprenger H.* 1999. Induction of cytokines and chemokines in human monocytes by *Mycoplasma fermentans*-derived lipoprotein MALP-2. *Infect. Immun.* 67 : 6303—6308.
- Kumar A., Yerneni L. K.* 2009. Semi-automated relative quantification of cell culture contamination with mycoplasma by Photoshop-based image analysis on immunofluorescence preparations. *Biologicals.* 37 (1) : 55—60.
- Kumar H., Kawai T., Akira S.* 2011. Pathogen recognition by the innate immune system. *Internat. Rev. Immunol.* 30 : 16—34.
- Lavrič M., Maughan M. N., Bliss T. W., Dohms J. E., Benčina D., Keeler Jr., Narat M.* 2008. Gene expression modulation in chicken macrophages exposed to *Mycoplasma synoviae* or *Escherichia coli*. *Veterinary Microbiol.* 126 : 111—121.
- Lee C. H., Jeon Y.-T., Kim S.-H., Song Y. S.* 2007. NF- κ B as a potential molecular target for cancer therapy. *Biofactors.* 29 : 19—35.
- Lezina L., Purmessur N., Antonov A. V., Ivanova T., Karpova E., Krishan K., Ivan M., Aksenova V., Tentler D., Garabadzhiu A. V., Melino G., Barlev N. A.* 2013. MiR-16 and miR-26a target checkpoint kinases Wee1 and Chk1 in response to p53 activation by genotoxic stress. *Cell Death & Disease* 4 (12): e953. Doi: 10.1038/cddis. 2013. 483.
- Li T., Kon N., Jiang L., Tan M., Ludwig T., Zhao Y., Baer R., Gu W.* 2012. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell.* 149 : 1269—1283.
- Lisowska K., Witkowski J. M.* 2003. Viral strategies in modulation of NF- κ B activity. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 51 : 367—376.
- Liu G., Park Y. J., Tsuruta Y., Lorne E., Abraham E.* 2009. p53 attenuates lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation and acute lung injury. *J. Immunol.* 182 (8) : 5063—5071.
- Logunov D. Y., Scheblyakov D. V., Zubkova O. V., Shmarov M. M., Rakovskaya I. V., Gurova K. V., Tararova N. D., Burdelya L. G., Naroditsky B. S., Ginzburg A. L., Gudkov A. V.* 2008. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF- κ B and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation. *Oncogene.* 27 : 4521—4531.
- Loveless R. M., Griffiths S., Frye P. R., Blauth C., Feizi T.* 1992. Immunoelectron microscopic studies reveal differences in distribution of sialo-oligosaccharide receptors for *Mycoplasma pneumoniae* on the epithelium of human and hamster bronchi. *Infect. Immun.* 60 : 4015—4023.
- Mantovani F., Banks L.* 2001. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene.* 20 : 7874—7887.
- Marouco D., Garabadzhiu A. V., Melino G., Barlev N. A.* 2013. Lysine-specific modifications of p53: a matter of life and death? *Oncotarget.* 4 : 1556—1571.
- Medzhitov R.* 2007. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 449 : 819—826.
- Meek D. W.* 2015. Regulation of the p53 response and its relationship to cancer. *Biochem. J.* 469 : 325—346.
- Mohammed J., Frasca S., jr., Cecchini K., Rood D., Nyaoke A. C., Greary S. J., Silbart L. K.* 2007. Chemokine and cytokine genes expression profiles in chickens inoculation with *Mycoplasma gallisepticum* strains R low or GT5. *Vaccine.* 25 : 8611—8621.
- Mou H.-Q., Lu J., Zhu S. F., Lin C.-L., Tian G.-Z., Xu X., Zhao W.-J.* 2013. Transcriptomic analysis of Paulownia infected by Paulownia witches'-broom Phytoplasma. *PLoS ONE.* 8 : e77217.
- Murphy S. H., Suzuki K., Downes M., Welch G. L., De Jesus P., Miraglia L. J., Orth A. P., Chanda S. K., Evans R. M., Verma I. M.* 2011. Tumor suppressor protein (p)53, is a regulator of NF- κ B repression by the glucocorticoid receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : 17 117—17 122.
- Namiki K., Goodison S., Porvasnik S. et al.* 2009. Persistent exposure to *Mycoplasma* induces malignant transformation of human prostate cells. *PLoS ONE.* 4 : e6872.
- Okuda Y., Okuda M., Bernard C. C.* 2003. Regulatory role of p53 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 135 : 29—37.
- Okusawa T., Fujita M., Nakamura J. et al.* 2004. Relationships between structures and biological activities of mycoplasma diacy-

lated lipopeptides and their recognition by Toll-like receptors 2 and 6. *Infect. Immun.* 72 : 1657—1665.

Oriel J. D. 1983. Role of genital mycoplasmas in nongonococcal urethritis and prostatitis. *Sex Transm. Dis.* 10 (Suppl. 4) : 263—270.

Parbin S., Kar S., Shilpi A., Sengupta D., Deb M., Rath S. K., Patra S. K. 2014. Histone deacetylases: a saga of perturbed acetylation homeostasis in cancer. *J. Histochem. Cytochem.* 62 : 11—33.

Peltier M. R., Freeman A. J., Mu H. H., Cole B. 2007. Characterization of macrophage-stimulating activity from *Ureaplasma urealyticum*. *Amer. J. Reprod. Immunol.* 57 : 186—192.

Poyurovsky M. V., Prives C. 2006. Unleashing the power of p53: lessons from mice and men. *Genes Develop.* 20 : 125—131.

Ravi R., Mookerjee B., van Hensbergen Y., Bedi G. C., Giordano A., El-Deiry W. S., Fuchs E. J., Bedi A. 1998. P53-mediated repression of nuclear factor- κ B RelA via the transcriptional integrator p300. *Cancer Res.* 58 : 4531—4536.

Razin S., Hayflick L. 2010. Highlights of mycoplasma research — an historical perspective. *Biologicals.* 38 : 183—190.

Razin S., Yogev D., Naot Y. 1998. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62 : 1094—1156.

Rokudai S., Laptenko O., Arnal S. M., Taya Y., Kitabayashi I., Prives C. 2013. MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 110 : 3895—3900.

Rottem S., Kosower N. S., Kornspan J. D. 2012. Contamination of tissue cultures by Mycoplasmas. *Biomed. Tissue Culture: InTech.* 3 : 35—58. Doi: 10.5772/51518.

Sachchidanand, Resnick-Silverman L., Yan S., Mutjaba S., Liu W.-J., Zeng L., Manfredi J. J., Zhou M.-M. 2006. Target structure based discovery of small molecules that block human p53 and CREB binding protein association. *Chem. Biol.* 13 : 81—90.

Serrano M., Lin A. W., McCurrach M. E., Beach D., Lowe S. W. 1997. Oncogenic Ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell.* 88 : 593—602.

Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. 2007. Triacylated lipoproteins derived from *Mycoplasma pneumoniae* activate nuclear factor- κ B through Toll-like receptors 1 and 2. *Immunology.* 121 : 473—483.

Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. 2008. A triacylated lipoprotein from *Mycoplasma genitalium* activates NF- κ B through Toll-like receptor 1 (TLR1) and TLR2. *Infect. Immun.* 76 : 3672—3678.

Sokolova I. A., Vaughan A. T., Khodarev N. N. 1998. Mycoplasma infection can sensitize host cells to apoptosis through contribution of apoptotic-like endonuclease(s). *Immunol. Cell Biol.* 76 : 526—534.

Sun G., Xu X., Wang Y., Shen X., Chen Z., Yang J. 2008. Mycoplasma pneumoniae infection induces reactive oxygen species and DNA damage in A549 human lung carcinoma cells. *Infect. Immun.* 76 : 4405—4413.

Sykes S. M., Mellert H. S., Holbert M., Li K., Marmorstein R., Lane W. S., McMahon S. B. 2006. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. *Mol. Cell.* 24 : 841—851.

Szolysek K., Pietranek K., Kalinowska-Herok M., Pietrowska M., Kimmel M., Widlak P. 2008. TNF α -induced activation of NF κ B protects against UV-induced apoptosis specifically in p53-proficient cells. *Acta Biochim. Pol.* 55 : 741—748.

Takeda K., Takeuchi O., Akira S. 2002. Recognition of lipopeptides by Toll-like receptors. *J. Endotoxin Res.* 8 : 459—463.

Tang Y., Luo J., Zhang W., Gu W. 2006. Tip60-dependent acetylation of p53 modulates the decision between cell cycle arrest and apoptosis. *Mol. Cell.* 24 : 827—839.

Tsai S., Wear D. J., Shih J. W., Lo S. C. 1995. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 92 : 10 197—10 201.

Tsugawa H., Suzuki H., Saya H. et al. 2012. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe.* 12 : 764—777.

Uphoff C. C., Drexler H. G. 2011. Elimination of mycoplasmas from infected cell lines using antibiotics. *Meth. Mol. Biol.* 731 : 105—114.

Uphoff C. C., Drexler H. G. 2013. Detection of mycoplasma contaminations. *Meth. Mol. Biol.* 946 : 1—13.

Webster G. A., Perkins N. D. 1999. Transcriptional cross talk between NF- κ B and p53. *Mol. Cell. Biol.* 19 : 3485—3495.

Wei J., Nagy T. A., Vilgelm A. et al. 2010. Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Gastroenterology.* 139 : 1333—1343.

Wei J., Noto J. M., Zaika E. et al. 2015. Bacterial CagA protein induces degradation of p53 protein in a p14ARF-dependent manner. *Gut.* 64 : 1040—1048.

Weisz L., Damalas A., Liontos M. et al. 2007. Mutant p53 enhances nuclear factor kappaB activation by tumornecrosis factor alpha in cancer cells. *Cancer Res.* 67 : 2396—2401.

Yamaguchi H., Woods N. T., Piluso L. G., Lee H., Chen J., Bhalla K. N., Monteiro A., Liu X., Hung M., Wang H. 2009. P53 acetylation is crucial for its transcription-independent proapoptotic functions. *J. Biol. Chem.* 284 : 11 171—11 183.

Zaika A. I., Wei J., Noto J. M., Peek R. M. 2015. Microbial regulation of p53 tumor suppressor. *PLoS Pathog.* 11 : e1005099.

Zhang B., Shih J. W., Wear D. J., Tsai S., Lo S. C. 1997. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 214 : 359—366.

Zhang S., Lo S. 2007. Effect of mycoplasmas on apoptosis of 32D cells is species-dependent. *Curr. Microbiol.* 54 : 3888—3895.

Zhang S., Wear D. J., Lo S. 2000. Mycoplasmal infections alter gene expression in cultured human prostatic and cervical epithelial cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 27 : 43—50.

Поступила 8 V 2018

THE ROLE OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHRONIC INFLAMMATION AND CANCEROGENESIS

S. N. Borchsenius,^{1,*} A. A. Daks,¹ O. A. Fedorova,¹ O. A. Chernova,² N. A. Barlev¹

¹ Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 196064,

and ² Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Kazan Scientific Center RAS, Kazan, 420111;

* e-mail:snborch@gmail.com

Many *Mycoplasma* species can cause pathological changes in the host organism, often complicated by immune disorders. Inflammatory diseases associated with mycoplasmal infection are known as atypical pneumonia, mastitis, urethritis, salpingitis, arthritis and bronchopulmonary dysplasia. *Mycoplasma* can have a direct effect on the metabolism and physiology of host cells, interfering with the process of nutrient intake, releasing reactive oxygen species, which causes genotoxic stress. DNA damage is usually controlled by the nuclear transcription factor, the p53 protein, the main tumor suppressor, also known as the «genome guard». However, in

the case of mycoplasmal infection, the activity of the p53 factor is constantly decreasing, and simultaneously its physiological antagonist, the nuclear factor NF- κ B, which is the mediator of inflammatory reactions, is activated. The reaction to mycoplasmal infection in mammals includes several signaling systems that activate the mechanisms of congenital and acquired immunity and, consequently, the development of both acute and chronic inflammatory processes. Inflammation is associated with the action of immune mediators, which are released by epithelial cells and leukocytes in response to mycoplasma infection. The signaling cascade, caused by the recognition of the pathogen, induces the activation of NF- κ B, followed by the expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines. The transcription factor NF- κ B causes chronic inflammation at the site of the pathogen invasion, which against the background of suppression of the activity of the nuclear factor p53, eventually forms foci that promote the formation of the tumor.

Key words: Mycoplasmas, p53, NF- κ B, cancerogenesis
