

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ *BBC3/PUMA* и *PMAIP1/Noxa* ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ИЗЛУЧЕНИИ: РОЛЬ p53

© 2021 г. О. А. Кучур^{1, *}, П. Д. Кучур¹, Д. О. Кузьмина¹, А. В. Забирский², А. А. Штиль^{1, 3}

¹Химико-биологический кластер Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, 197101 Россия

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044 Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, 115478 Россия

*E-mail: kuchur@scamt-itmo.ru

Поступила в редакцию 02.04.2021 г.

После доработки 14.04.2021 г.

Принята к публикации 15.04.2021 г.

Транскрипционный фактор p53 – важнейший сенсор ионизирующего излучения. Среди многочисленных эффекторов p53 – гены *BBC3* и *PMAIP1*, кодирующие проапоптотические белки PUMA и Noxa соответственно, а также ингибитор клеточного цикла *CDKN1A/p21*. Эффективность лучевого воздействия – гибель клеток или выживание – определяется балансом механизмов, регулируемых этими белками. В настоящей работе на изогенных линиях опухолевых клеток человека (карцинома кишки HCT116 и сублиния HCT116p53KO с нефункционирующим p53) установлена преимущественная роль *BBC3/PUMA* и *CDKN1A/p21* по сравнению с *PMAIP1/Noxa* в p53-опосредованных ответах на действие терапевтических доз γ -излучения. Биоинформатический анализ полногеномных нуклеотидных последовательностей выявил существенные различия предположительных мотивов связывания p53 в структуре генов *BBC3* и *PMAIP1*. Полученные результаты важны для разработки таргетных воздействий, позволяющих сохранить p53-зависимую активацию проапоптотических генов при ограничении блокирования клеточного цикла в облученных опухолевых клетках.

Ключевые слова: p53, PUMA, Noxa, p21, ионизирующее излучение, опухолевые клетки, радиочувствительность, гибель клеток

DOI: 10.31857/S0041377121040039

Более полувека лучевая терапия сохраняет важнейшее место в лечении больных злокачественными новообразованиями. Проблемой, ограничивающей эффективность ионизирующего излучения, остается радиоустойчивость опухолей – длительное выживание клеток, переживших однократное воздействие. Требуется идентификация молекулярных механизмов, определяющих выживание и гибель облученных клеток.

Многочисленными исследованиями доказана ключевая роль повреждений ДНК и активации транскрипционного фактора p53 (кодируется геном *Trp53*) – одного из ранних событий, определяющих жизнеспособность облученных клеток (Gajjar et al., 2012; Maréchal, Zou, 2013; Speidel, 2015). Каскады молекулярных событий, опосредованные p53, могут индуцировать апоптоз. Среди эффекторов p53-зави-

симого апоптоза существенное значение имеют белки PUMA (p53 up-regulated modulator of apoptosis) и Noxa (от лат. “повреждение”). PUMA образует комплекс с анти-апоптотическими белками семейства Bcl-2: Bcl-xL, Bcl-2, Mcl-1, Bcl-w и Bfl-1/A1. В результате комплексообразования остаются свободными проапоптотические белки Bax и Bak, опосредующие гибель клеток в ответ на повреждающие воздействия (Nakano, Vousden, 2001). Noxa также образует комплексы с белками семейства Bcl-2, но партнеров у Noxa меньше: Mcl-1, Bfl-1/A1; к последнему белку аффинность Noxa мала (Chen et al., 2005; Ploner et al., 2008). Гены *BBC3* (PUMA) и *PMAIP1* (Noxa) – транскрипционные мишени p53 (Nemann, Lowe, 2006). Нокаут *Trp53*, *BBC3* или *PMAIP1* привел к ограничению апоптоза и становлению радиоустойчивости в клетках различного видового и тканевого происхождения (Vavrova, Rezacova, 2014), а также в моделях *in vivo* (Leibowitz, 2011).

Наряду с индукцией гибели, активация p53 в облученных клетках может индуцировать белок p21 (кодируется геном *CDKN1A*) – ингибитор нескольких циклин-зависимых киназ. Это приводит к бло-

Принятые сокращения: *BBC3* – Bcl-2-связывающий компонент 3; *CDKN1A* – циклин-зависимая киназа 1A; *PMAIP1* – форбол-12-миристан-13-ацетат-индуцируемый белок 1; PUMA – p53-регулируемый (up-regulated) модулятор апоптоза.