

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Влияние p53 на экспрессию генов ISR при митохондриальной дисфункции

Новаковский Г.Э.¹, Гараева А.А.²

1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, 2 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: loki5609@mail.ru

Транскрипционный фактор p53 активируется в ответ на различные клеточные стрессы, в частности, в результате митохондриальной дисфункции, вызванной ингибированием III комплекса дыхательной цепи митохондрий (ДЦМ) [1]. ISR (Integrated Stress Response) – программа изменения экспрессии генов, регулируемая транскрипционным фактором ATF4, и направленная на повышение выживаемости клетки [2]. В данной работе исследовалась взаимосвязь активации p53 и экспрессии генов ISR.

С помощью методов mRNA-seq и RT-qPCR была проанализирована экспрессия генов клеток рака толстого кишечника человека при действии ингибитора третьего комплекса ДЦМ миксотиазола. Выяснилось, что на ранних временных точках (5 ч) повышается экспрессия ATF4 и ряда его генов-мишеней; на более поздних временных точках (13 ч) экспрессия этих генов падает, но индуцируется экспрессия p53-регулируемых генов. Предотвращение активации p53 при действии миксотиазола с помощью добавления уридина привело к восстановлению повышенной экспрессии генов, связанных с ISR.

Напротив, предварительная активация p53 под действием нутлина-1 перед добавлением ингибитора III комплекса привела к подавлению экспрессии ISR-генов вместо их индукции после короткой инкубации с миксотиазолом.

Полученные результаты указывают на то, что активация p53 негативно регулирует гены ISR, индуцированные на ранней стадии ингибирования III комплекса, вероятно через подавление экспрессии транскрипционного фактора ATF4. Этот вывод согласуется с тем, что при действии ингибитора I комплекса ДЦМ пирицидина не происходит активации p53, и нет подавления экспрессии генов ISR.

Работа поддержана грантом РФФИ 12-04-01444.

Литература

1. Khutornenko AA, Roudko VV, Chernyak BV, Vartapetian AB, Chumakov PM, Evstafieva AG. (2010) Pyrimidine biosynthesis links mitochondrial respiration to the p53 pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(29):12828-33.
2. Dey S, Baird TD, Zhou D, Palam LR, Spandau DF, Wek RC. (2010) Both transcriptional regulation and translational control of ATF4 are central to the integrated stress response. J Biol Chem. 285(43):33165-74.