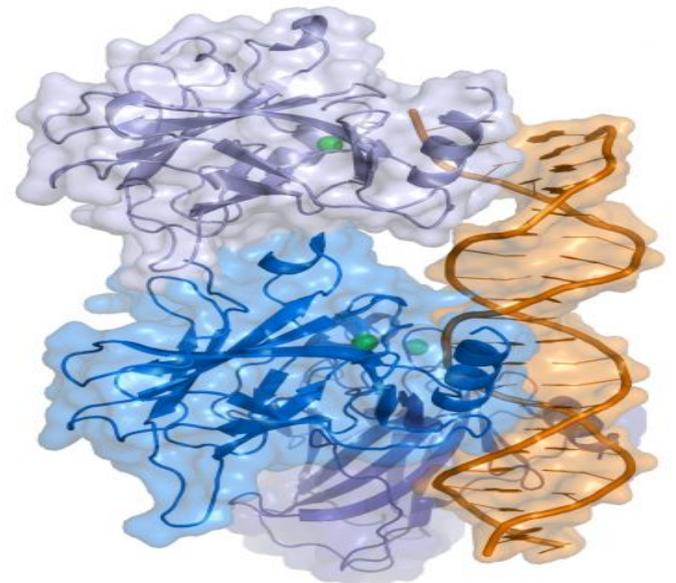


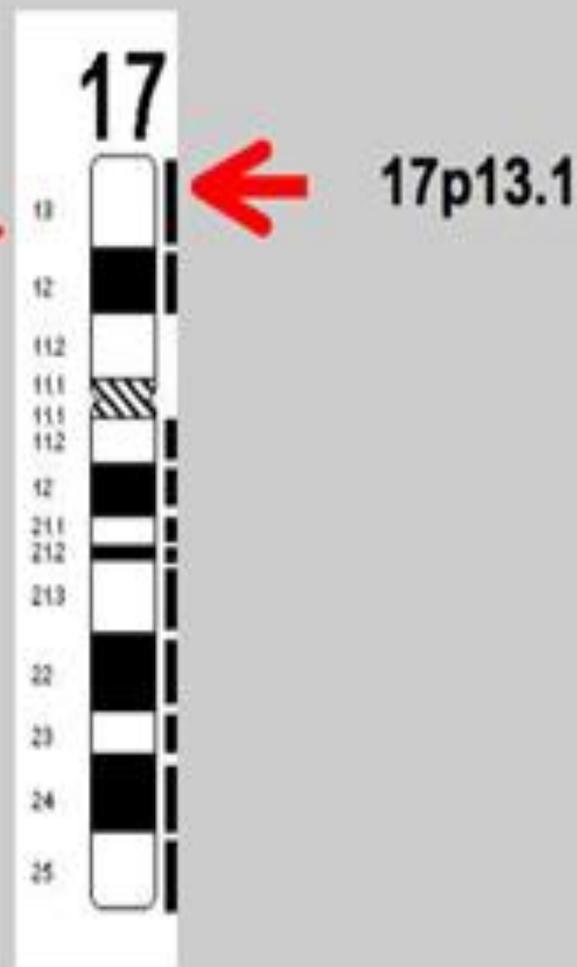
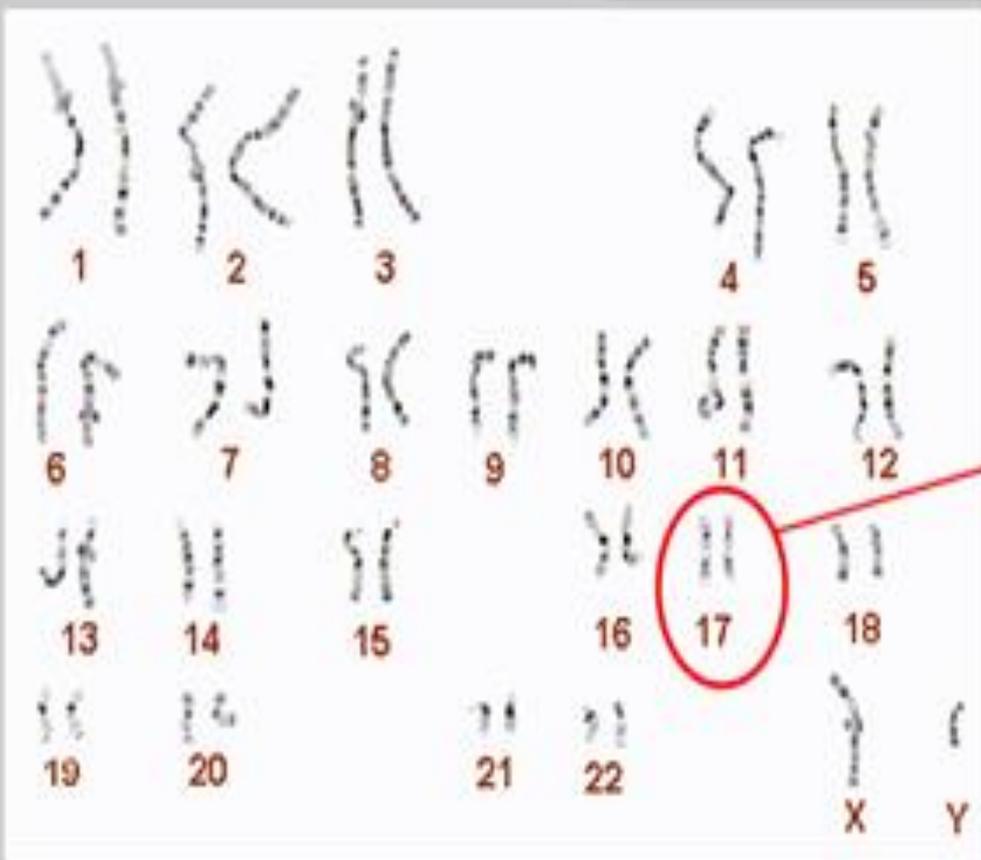


**Роль белка p53 как  
«стража генома» в клетке  
и в реализации апоптоза**

**Белок p53** — это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Ген человека, кодирующий белок p53, называется TP53. Этот ген расположен на хромосоме 17 (17p13.1).



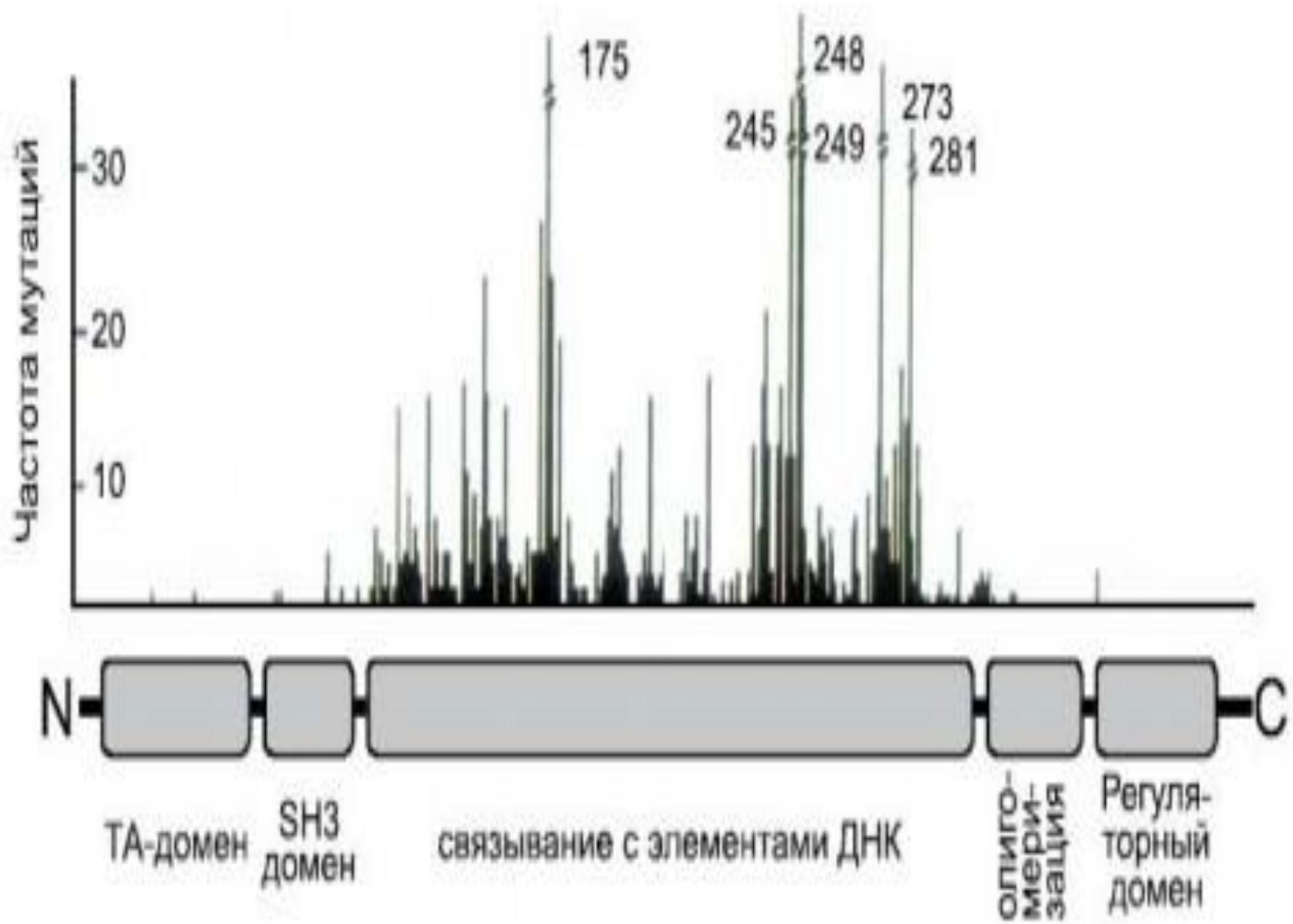
# LOCALIZATION OF THE HUMAN TP53 GENE



# Структура p53

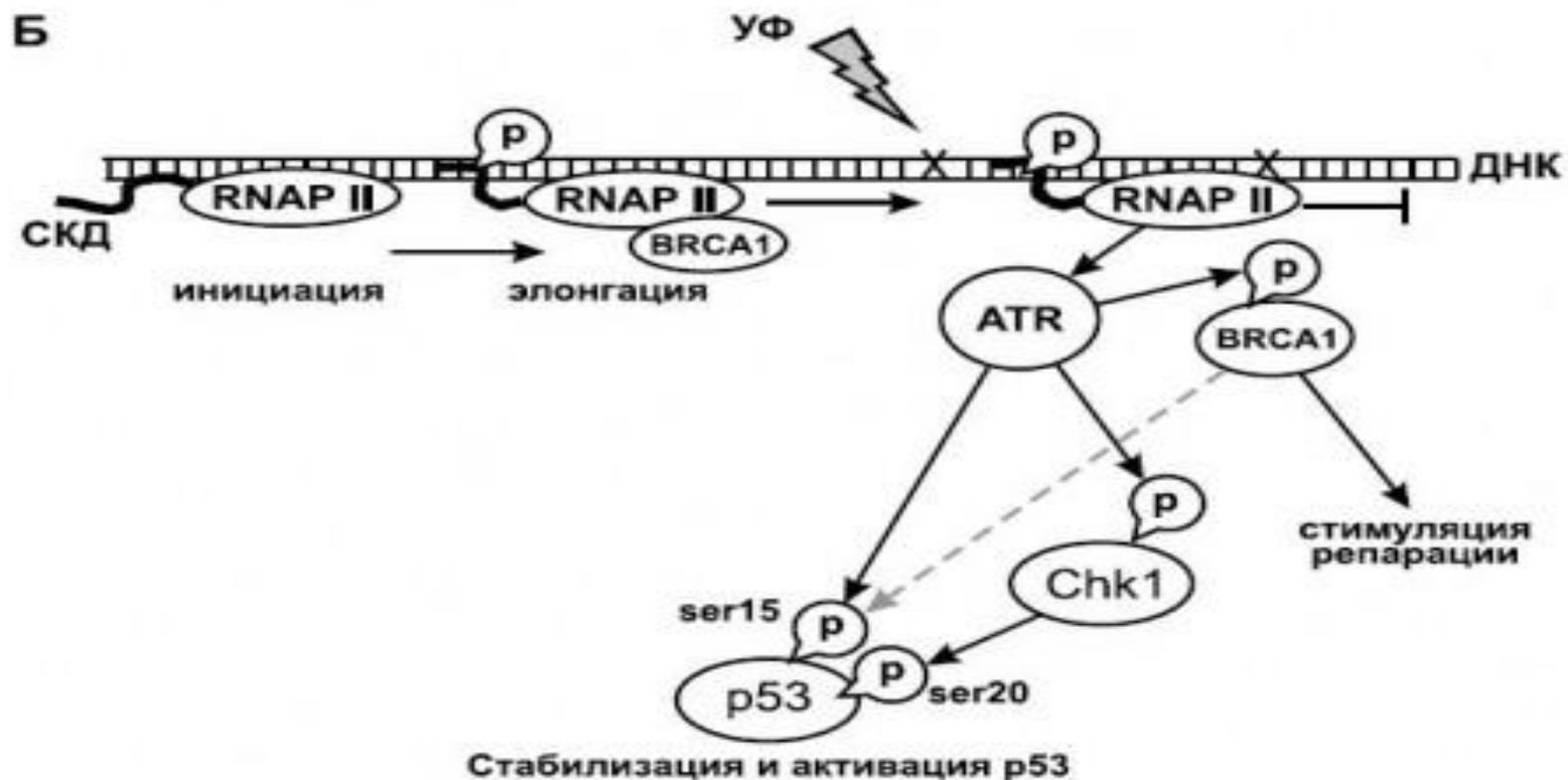
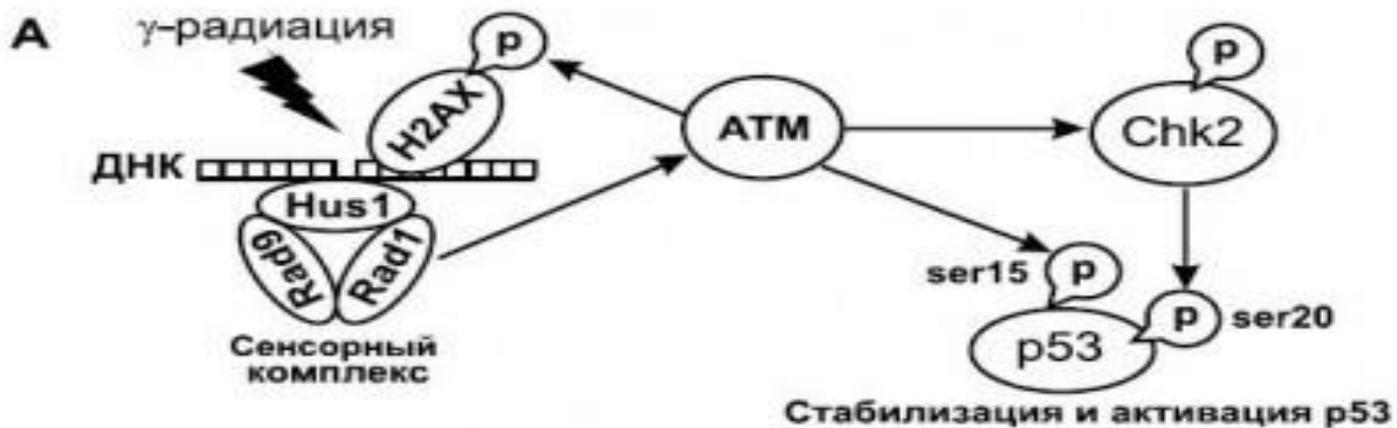
Человеческий белок p53 состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет 5 доменов:

- В N-концевой области находится многокомпонентный **трансактивационный (ТА) домен** (1-73 а.к.)
- Богатый пролином **SH 3 домен** (63-97 а.к.)
- **ДНК-связывающий домен** (94-312 а.к.)
- Домен, отвечающий за образование полимера белка (олигомеризацию), 325-355 а.к.
- **C-концевой домен**, играющий важную роль в регуляции активности белка.
- (360-393 а.к.)



# Передача сигналов на p53

- *Процесс индукции p53 при действии двух типов излучения - гамма радиации и ультрафиолета.*
- Киназа **ATM** может напрямую активировать p53.
- Киназа ATM активирует киназу сверочных точек **Chk2**, которая, в свою очередь, активирует p53 .
- Подавление продвижения **РНК-полимеразы II** приводит к активации p53.
- В обоих случаях происходит активация **киназы ATR**.
- Другой механизм распознавания застреваний полимеразы на матрице включает белок **BRCA1**, который при элонгации ассоциирован с РНК-полимеразой II.
- При остановке транскрипции происходит фосфорилирование BRCA1 и его удаление из транскрипционного комплекса.



# Белок p53 - «диспетчер» апоптоза

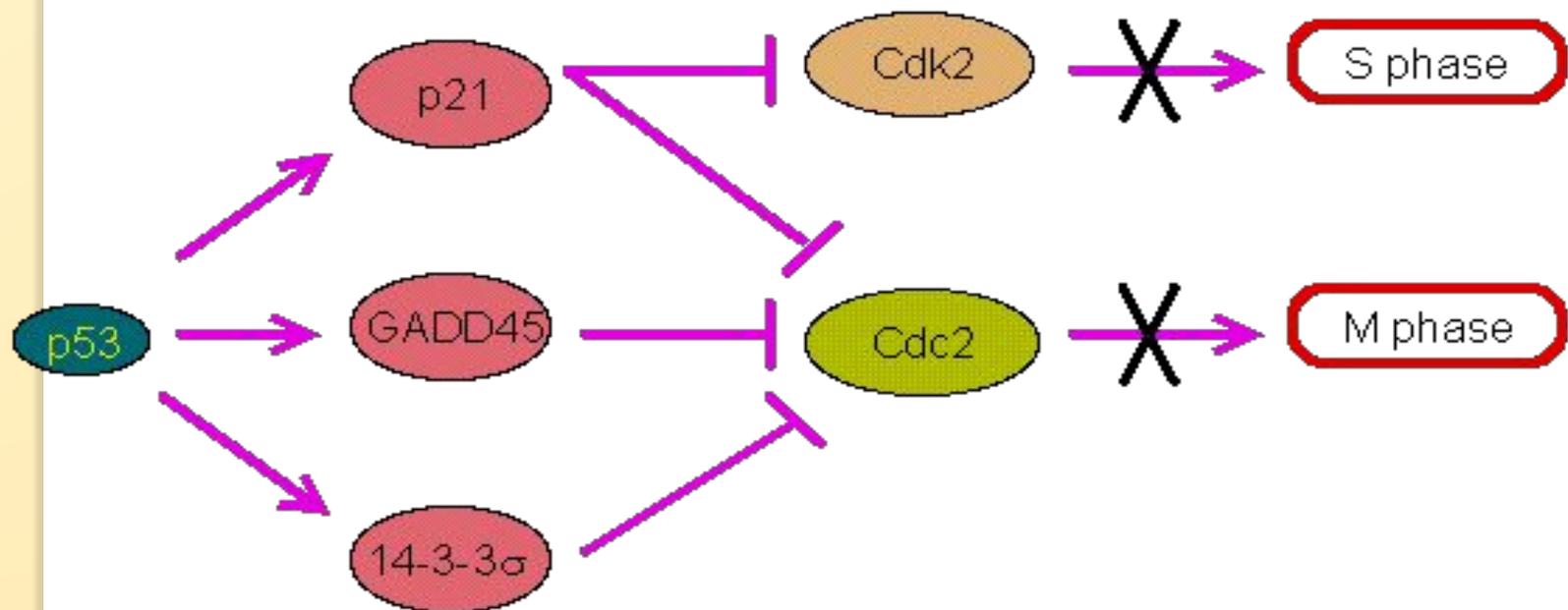
## *Вызываемые эффекты.*

1. Белок p53 стимулирует гены ряда «киллерных» рецепторов, т. е. рецепторов, воспринимающих команду об апоптозе.
  - Белок Fas (Fas-рецептор) и рецептор KILLER/DR5.
  - Повышается чувствительность клетки к соответствующим сигналам.

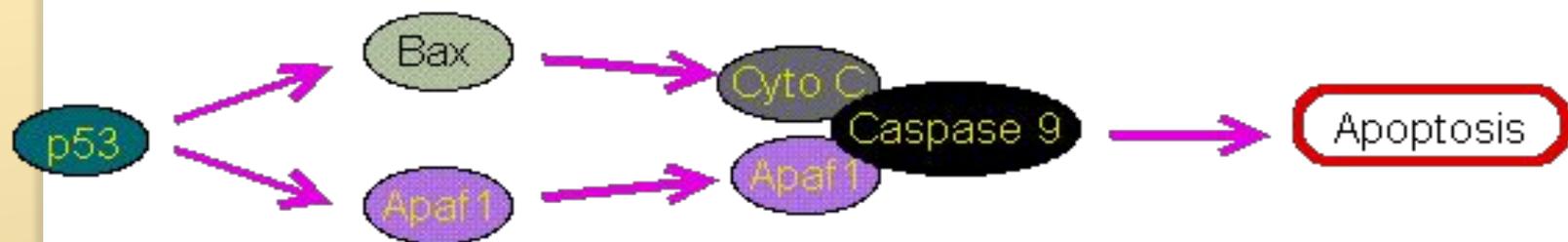
## 2. *Остановка клеточного цикла*

- Это происходит благодаря активации гена *P21*, продукт которого (белок p21) ингибирует комплексы циклин-Cdk .
- Тому же способствует и активация гена *GADD45*.
- Белок *Gadd45* ингибирует один из комплексов циклин-Cdks. Он связывается с белком PCNA , необходимым для репликации ДНК.

(a) Growth Arrest



(b) Apoptosis



### ***3. Активизация митохондриальной «ветви» апоптоза***

- Фактор p53 **ингибирует гены** тех белков (**bcl-2, bcl-x**), которые закрывают каналы в митохондриальных мембранах, и активирует гены белка (**Bax**), открывающего каналы.
- Активируется и группа генов **PIG**. Их продукты способствуют накоплению в клетке активных радикалов и окислителей.

#### 4. **Торможение ангиогенеза**

Реализуется через гены ***TSP, VAS*** — клетки с начавшимся апоптозом секретируют белки (тромбоспондин — ***Tsp1*** — и т. д.), подавляющие новообразование сосудов в соседней ткани.

Это лежит в русле важной функции апоптоза - **ограничение опухолевого роста**

