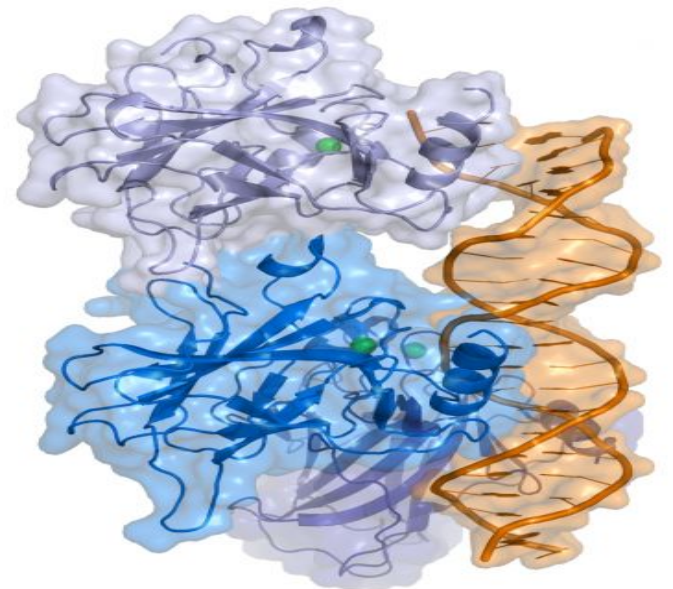
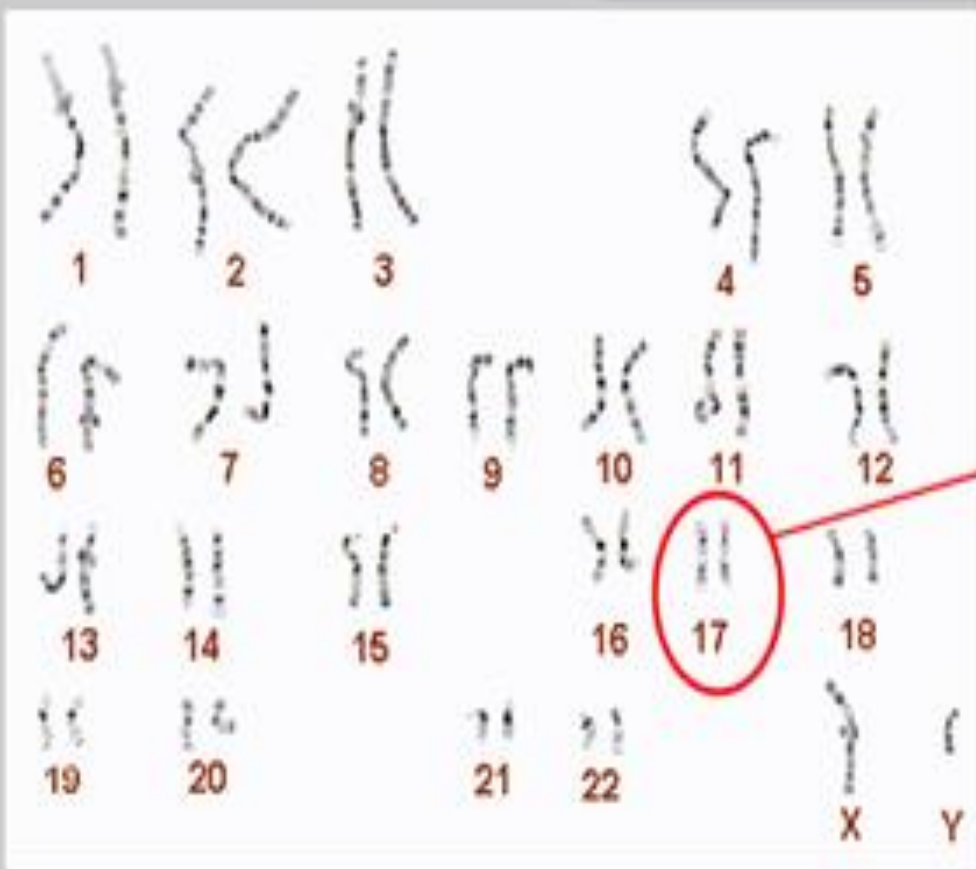


**Роль белка p53 как
«стража генома» в клетке
и в реализации апоптоза**

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



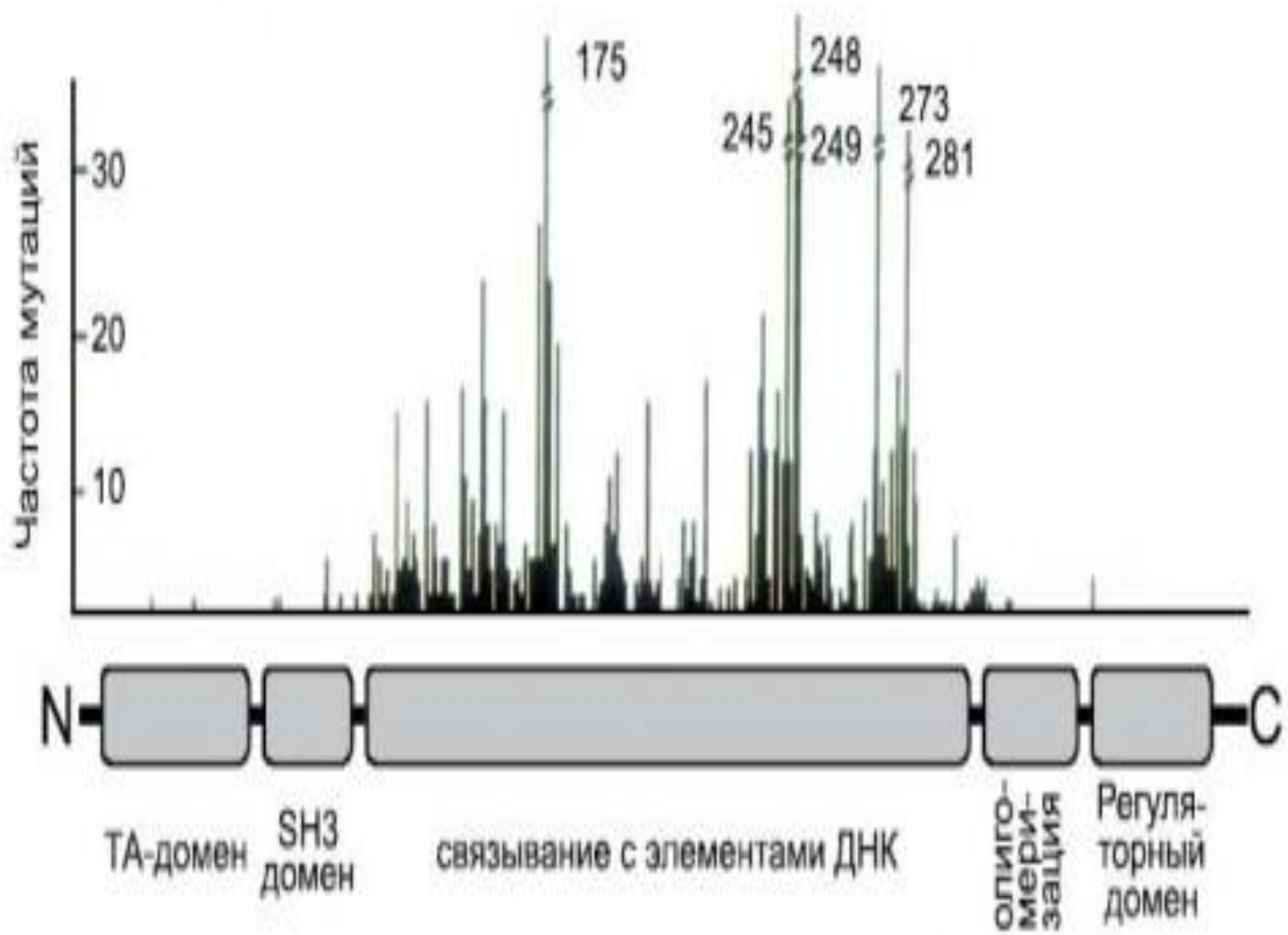
LOCALIZATION OF THE HUMAN TP53 GENE



Структура p53

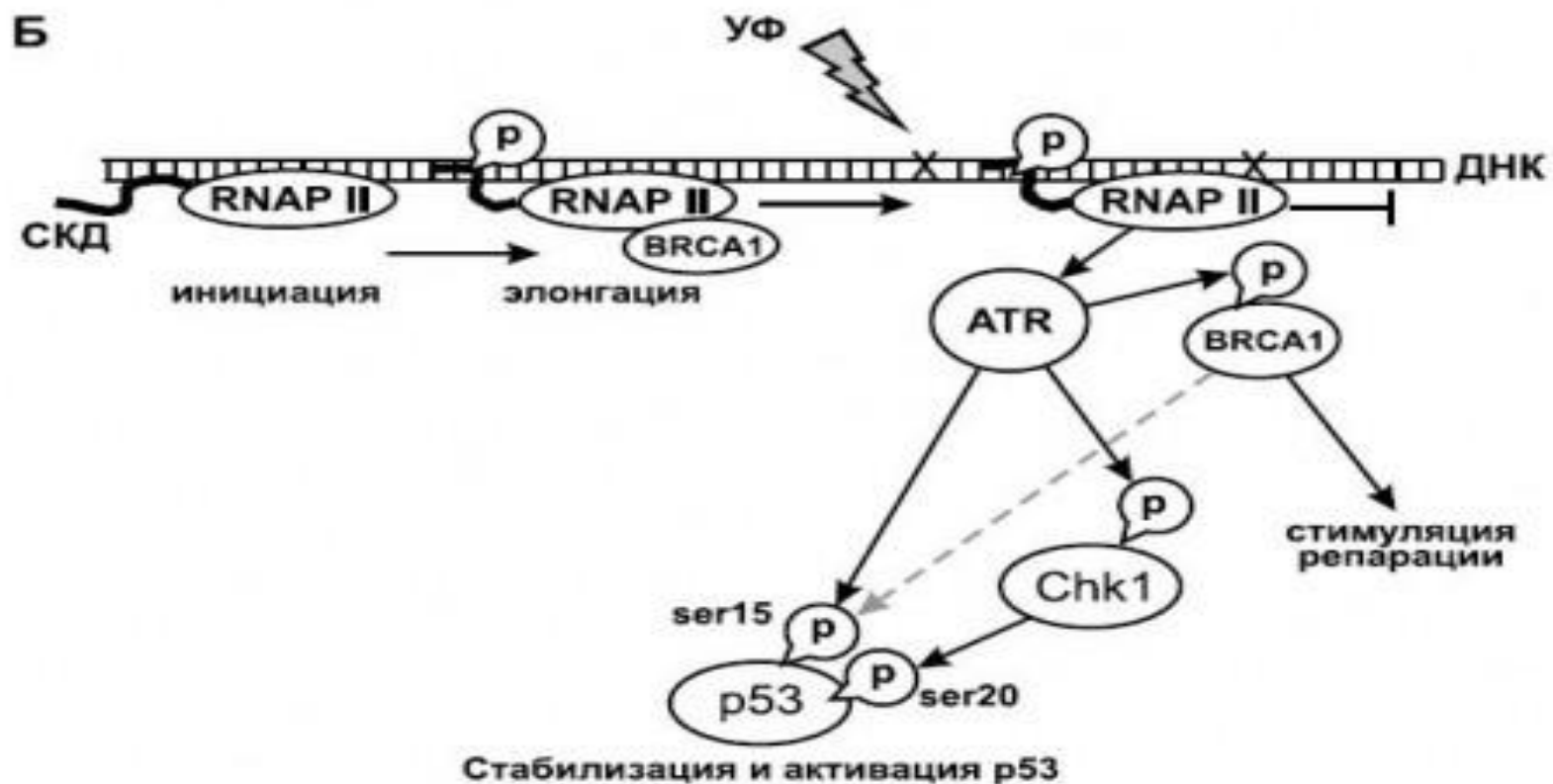
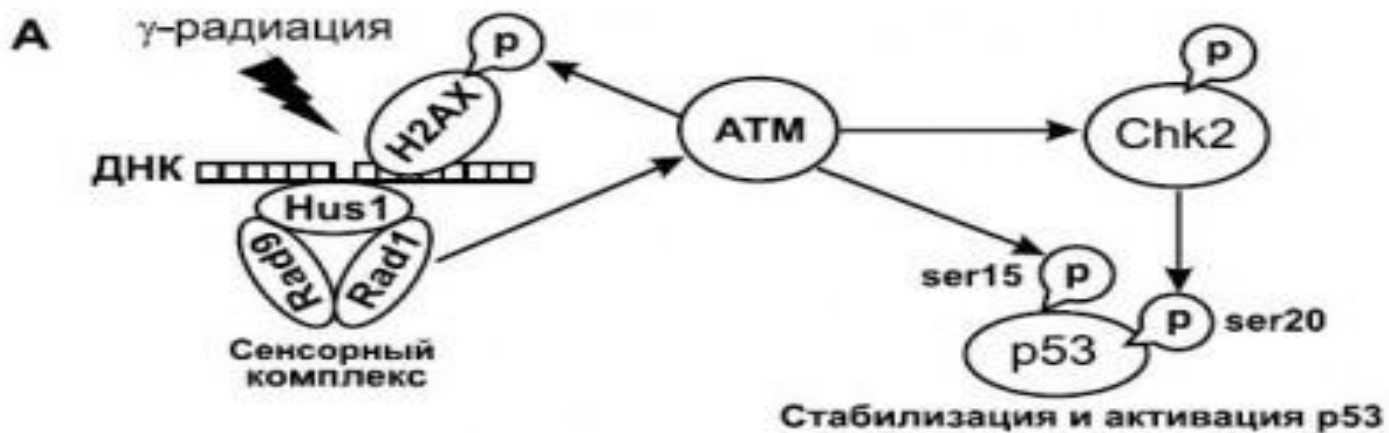
Человеческий белок p53 состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет 5 доменов:

- 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

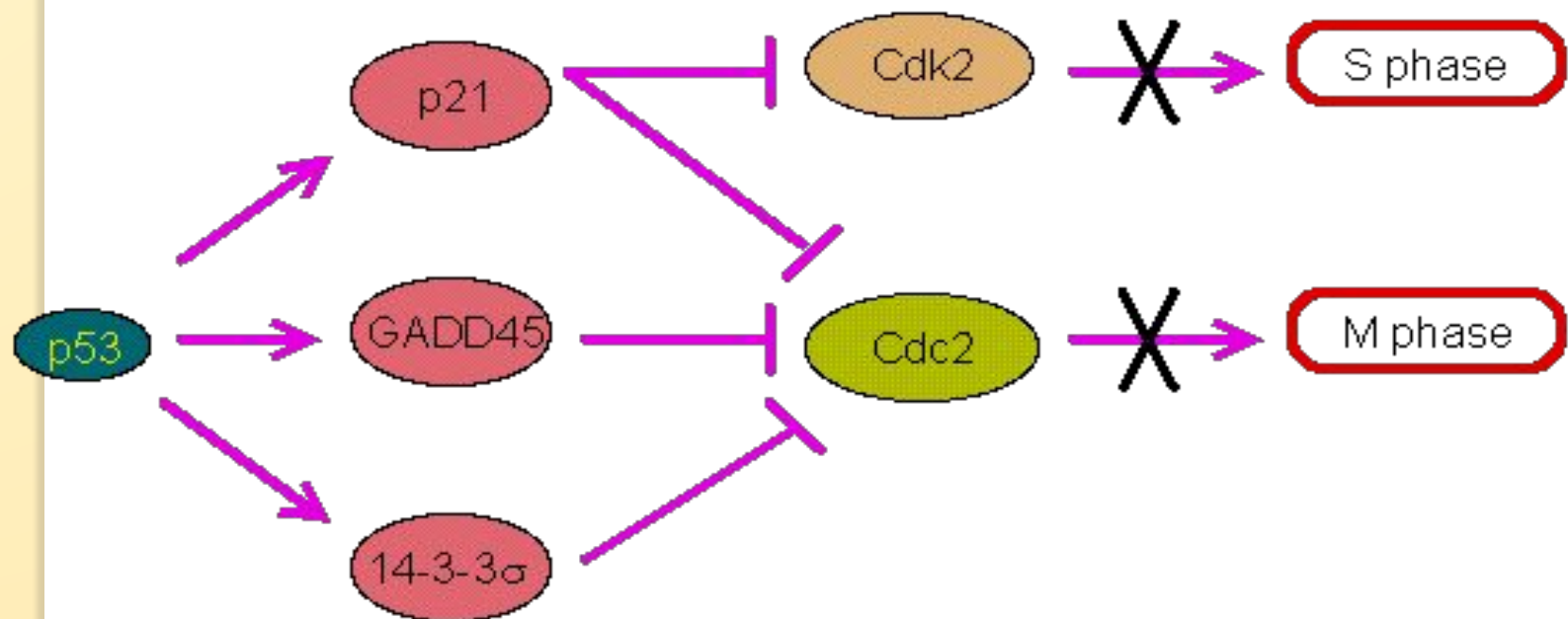
Вызываемые эффекты.

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.

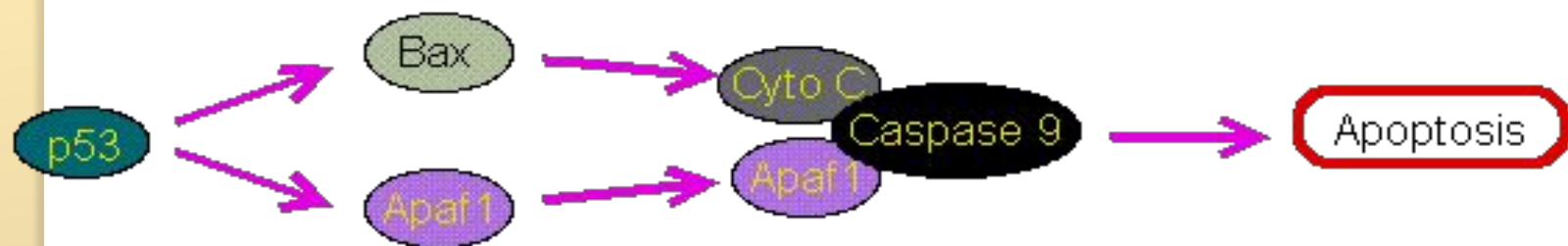
2. *Остановка клеточного цикла*

- 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, BAS** — 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**

