

УДК 577.21: 616 – 006.6

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ДНК-РЕПАРИРУЮЩИХ МЕХАНИЗМОВ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ С НОРМАЛЬНЫМ И МУТАНТНЫМ ГЕНОМ TP53

**Глущенко Е.С., Белогубов П.В., Антонова А.В., Семенова М.А., Живодерников И.В.,
Свеколкин В.П., Викторов Д.А., Мاستиленко А.В., Иванская Н.Н., Столбовская О.В.,
Шутов А.М., Макеева Е.Р., Остаточников В.А., Напалкова С.М., Саенко Ю.В.**

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: JaneG@yandex.ru

Изучена экспрессия генов ДНК-репарирующих механизмов в клеточной линии рака прямой кишки человека HCT-116 с нормальным геном TP53 – HCT116 p53 +/+ и изогенная клеточная линия HCT-116 с мутантным геном TP53 – HCT116 p53 -/-. Анализ экспрессии генов проводился через 1, 12 и 24 часа после радиационного облучения в дозе 4 Грей. Установлено, что под воздействием ионизирующего излучения экспрессия генов клеточной линии с мутантным геном TP53 существенно отличается от клеточной линии с геном дикого типа. Изменение экспрессии генов механизма репарации нехомологичных соединений концов в клеточной линии с мутантным геном TP53 оказывает влияние на эффективность репарации двунитевых разрывов ДНК. Неисправность этих механизмов может привести к абберациям хромосом и возникновению генетической нестабильности, что можно связать с высокой радиорезистентностью TP53-мутантных опухолей. Кроме того, радиационно-индуцированная динамика экспрессии генов существенно отличается в клеточных линиях с нормальным и мутантным геном TP53 при репарации гомологичных рекомбинаций и репарации соединений нехомологичных концов. Однако мутация гена TP53 не оказывает влияние на радиационно-индуцированную динамику экспрессии генов механизмов репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и эксцизионной репарации удалений поврежденных оснований.

Ключевые слова: ген TP53, экспрессия генов, репарация ДНК, рак, радиационное излучение

STUDY OF GENES DNA-REPAIRED MECHANISMS IN CANCER CELLS WITH NORMAL AND MUTANT GENE TP53

**Glushchenko E.S., Belogubov P.V., Antonova A.V., Semenova M.A., Zhivodernikov I.V.,
Svekolkin V.P., Viktorov D.A., Mastilenko A.V., Ivanskaya N.N., Stolbovskaya O.V.,
Shutov A.M., Makeeva E.R., Ostatochnikov V.A., Napalkova S.M., Saenko Y.V.**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: JaneG@yandex.ru

The aim of the study was to investigate the gene expression of DNA are repaired mechanisms in the cell line of human colon cancer HCT-116 with the normal gene TP53 – HCT116 p53 +/+ and isogenic cell line HCT-116 with mutant gene TP53 – HCT116 p53 -/-. Analysis of gene expression was performed in a 1, 12 and 24 hours after radiation exposure at a dose of 4 Gray. It was found that under the influence of ionizing radiation gene expression cell line with the mutant gene TP53 significantly differs from the cell lines with wild-type gene. Changes in the mechanism of gene expression homologous compounds in cell line with the mutant gene TP53 affects the efficiency of DNA double-strand breaks repair. Malfunction of these mechanisms may lead to chromosomal aberrations and the occurrence of genetic instability, which can be associated with high radioresistance of TP53 mutant tumors. It was found that radiation-induced dynamics of gene expression of repair mechanisms of homologous recombination and reparation of non-homologous ends joining are different in cell lines with normal and mutant gene TP53. The mutation of the TP53 gene has no effect on radiation-induced dynamics of gene expression mechanisms of mismatch repair and nucleotide excision repair of damaged bases deletions.

Keywords: TP53 gene, gene expression, DNA repair pathways, cancer, radiation

Последствиями влияния радиационно-го воздействия на живые клетки являются различные типы повреждений ДНК: образование перекрестных связей в белках ДНК, перекрестных связей между цепями ДНК, оксидация и разрушение оснований, разрушение углеводно-фосфатных цепей, разрыв одной и двух цепей ДНК. В выживших клетках могут наблюдаться отсроченные эффекты ионизирующего излучения: мутации, хромосомные абберации, генетическая нестабильность. Эти генетически поврежденные клетки могут стать основой возникновения злокачественных опухолей. Похожие изменения ещё в большей степени могут наблюдаться в раковых

клетках, в частности, после радиационного воздействия в процессе лучевой терапии. Ген TP53 и кодируемый им белок p53 вовлечен в регуляцию клеточного ответа на стрессорные воздействия путем остановки клеточного цикла в контрольных точках для осуществления репарации ДНК либо индукции апоптоза в случае невозможности устранения ее повреждений [2, 4, 7]. Утрата функции гена p53 наблюдается практически в каждом случае злокачественных заболеваний, а его недостаточность приводит к развитию опухолей [1].

Белок p53 обладает исключительно коротким временем жизни, что достигается за счет регулируемого активного убиквитин-за-

висимого и убиквитин-независимого разрушения [3, 5]. Инициаторами разрушения p53 служат несколько убиквитиновых лигаз типа E3 [1]. Наиболее изученной среди них является убиквитиновая лигаза Mdm2, которая сама является продуктом гена, активируемого p53 [8, 13, 14]. Процесс взаимодействия p53 с белком Mdm2 тонко регулируется за счет множества механизмов [9]. Одни механизмы направлены на регуляцию активности Mdm2, в то время как другие нацелены на модификации его мишени – самого белка p53 [12]. Через белки p53 и Mdm2 многоклеточный организм может элиминировать мутантные клетки. Комплекс p53:Mdm2 является одним из ключевых механизмов регуляции репарации ДНК. Клетки содержат ряд различных сигнальных путей и эффекторов, которые опосредуют репарацию различных типов повреждений ДНК. Эти пути включают эксцизионную репарацию оснований (BER), репарацию двунитевых разрывов ДНК, зависимую от гомологической рекомбинации (HRR), нехомологичное соединение концов (NHEJ), эксцизионную репарацию нуклеотидов (NER) и репарацию неправильно спаренных оснований (MMR) [6]. Нарушение эффективной репарации в раковых клетках способствует возникновению химио- и радиорезистентных раковых опухолей и метастазированию здоровых органов и тканей. Исследование особенностей функционирования ДНК-репарирующих механизмов в различных типах раковых опухолей, в частности, в TP53-мутантных опухолях поможет выяснить причины радио- и химиорезистентности.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей экспрессии генов ДНК-репарирующих механизмов в раковых клетках с нормальным и мутантным геном TP53.

Материал и методы исследования

Использовали клеточную линию рака прямой кишки человека HCT-116 с нормальным геном TP53 – HCT116 p53 +/+ и изогенную клеточную линию HCT-116 с мутантным геном TP53 – HCT116 p53 –/–. Клетки облучали рентгеновским излучением, генерируемым терапевтическим акселератором Clinac 600 при комнатной температуре в дозах 4 Грэй однократно. Клетки облучались в 24-луночных планшетах (объем лунки 2,5 мл.). Профили экспрессии генов в клетках HCT116 p53 +/+ и HCT116 p53 –/– облученных в дозе 4 Гр изучали через 1, 12 и 24 часа после облучения с использованием микроматрицы Affymetrix серии HG133A.

РНК выделяли из $3 \cdot 10^6$ клеток с использованием набора для выделения РНК в соответствии с инструкцией производителя. Целостность выделенной РНК проверяли с использованием биоанализатора Agilent 2100 по целостности 18S и 28S рибосомальной РНК с помощью электрофореза в 1% агарозном геле.

Библиотеку клонированных ДНК готовили с использованием набора GeneChipExpression 3'-Amplification One-CyclecDNASynthesisKit. Мечение биотином анти-смысловых библиотек клонированных РНК и очистка были проведены с использованием набора GeneChipExpression 3'-Amplification Reagentsfor IVT Labeling в соответствии с протоколом производителя. Количество полученной РНК и ДНК оценивалось спектрофотометрически с использованием спектрофотометра NanoDrop. Фрагментацию кРНК проводили при 94°C в термоциклере в течение 35 минут. Синтезированные биотинилированные кРНК вначале гибридизировали с контрольной матрицей «Test-3» с целью оценки качества полученных кРНК. Если качество биотинилированных кРНК соответствовало расчётному, то тогда проводили гибридизацию с матрицей HG133A. Матрицу окрашивали стрептовидин-фикоэритрином. Окрашенную матрицу отмывали от несвязавшегося белка и сканировали на сканере GeneAarray G2500A.

Для обработки материала использовали программы GeneCards и GeneAnnot. Для построения дендрограмм использовали программы Cluster 3.0 и TreeView. Принадлежность генов к тому или иному механизму репарации ДНК определяли по базе данных KEGG.

Для сравнения экспрессии генов ДНК-репарирующих механизмов между клеточными линиями с нормальным и мутантным геном TP53 использовали балльную шкалу. Динамика экспрессии гена в двух клеточных линиях на протяжении 1, 12 и 24 часов оценивалась в 3 балла, если она была идентична на протяжении всего эксперимента; в 2 балла – если динамика экспрессии совпадала по двум временным точкам; в 1 балл – при совпадении по 1 временной точке и в 0 баллов, если она полностью различалась в двух клеточных линиях. Сумму баллов делили на общее число генов одного из ДНК-репарирующих механизмов и получали среднее значение, по которому производили сравнение сходства экспрессии генов в двух клеточных линиях между основными путями репарации ДНК.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1, а показан путь эксцизионной репарации оснований BER, который устраняет одонитевые разрывы ДНК и участки отсутствия нескольких оснований, а также удаляет специфические поврежденные основания [11].

Такие компоненты пути эксцизионной репарации оснований, как OGG1 (8-оксогуанидин ДНК гликозилаза), TDG (тимин-ДНК гликозилаза) и UNG (урацил-ДНК гликозилаза) демонстрируют одинаковую экспрессию в течение всего эксперимента в двух клеточных линиях. Гены NEIL3 (эндонуклеазы NEIL VIII–3), MBD4 (домен 4 метил-СрG-связывающего белка), NEIL1 (эндонуклеазы NEIL VIII–1), MPG (N-метилпури-ДНК гликозилаза) и NTHL1 (nth эндонуклеазы III–1) имеют схожую динамику экспрессии на 1 и 24 часах, а ген MYH 1 (гомолог MutY) на 1 и 12 часах

после облучения. Схожая активность экспрессии гена SMUG1 (однонитевая селективная монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза 1) фиксируется только на 12 часе эксперимента в клеточных линиях

с нормальным и мутантным геном TP53. Все гены после 24 часов с момента воздействия на них рентгеновского излучения одинаково экспрессируются в двух клеточных линиях.

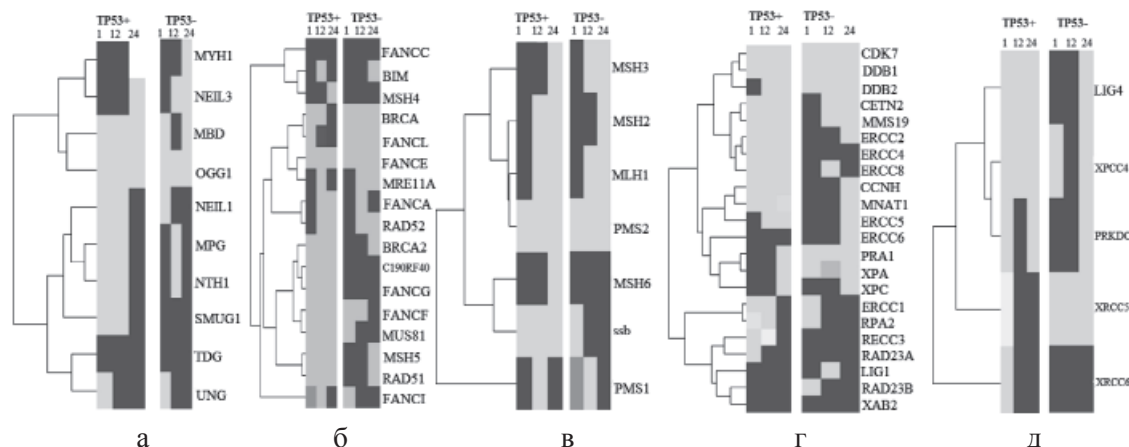


Рис. 1. Экспрессия генов основных путей репарации ДНК в клеточных линиях рака прямой кишки человека HCT-116 с нормальным геном TP53 – HCT116 p53 +/+ и изогенная клеточная линия HCT-116 с мутантным геном TP53 – HCT116 p53:

а – механизм эксцизионной репарации оснований BER; б – механизм репарации двуниевых разрывов ДНК, зависимый от гомологической рекомбинации HRR; в – механизм эксцизионной репарации неправильно спаренных оснований MMR; г – механизм эксцизионной репарации нуклеотидов NER; д – механизм репарации двуниевых разрывов ДНК, нехомологичное соединение концов NHEJ. Черным цветом обозначены гены, экспрессия которых возрастает по отношению к контрольной группе. Серым цветом обозначены гены, экспрессия которых снижается по отношению к контрольной группе. TP53 (+) – раковая клеточная линия HCT116 с нормальным геном TP53. TP53 (–) – раковая клеточная линия HCT116 с мутантным геном TP53

На рис. 1, б показан путь репарации двуниевых разрывов ДНК, зависимой от HRR, устраняет двуниевые разрывы в ДНК посредством гомологичного механизма восстановления непрерывной спирали ДНК [11].

Компоненты пути HRR – FANCC (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа C), FANCE (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа E) и RAD52 (гомолог белка RAD52) после 1, 12 и 24 часов имеют одинаковую динамику экспрессии в двух клеточных линиях. Аналогичный результат у генов MSH4 (гомолог белка MUTS), BRCA1 (белок ассоциирующийся с раком молочной железы 1), FANCA (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа A) и FANCF (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа F), экспрессия которых различна лишь после 24 часов с момента воздействия на них рентгеновского облучения. Гены BIM (белок BCL2), FANCL (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа L) и MUS81 (гомолог эндонуклеазы MUS81) одинаково экспрессируются только после 1 часа, а BRCA2 (белок, ассоциирующийся с раком

молочной железы 2), MSH5 (небелковое кодирование), RAD51 (гомолог белка RAD51) и FANCI (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа I) после 24 часов. Активность экспрессии гена C19ORF40 и FANCG (белок, ассоциирующийся с анемией Фанкони, комплементарная группа G) в двух клеточных линиях на протяжении всего эксперимента не имеет сходства.

На рис. 1, в показан путь репарации неправильно спаренных оснований ДНК (MMR). У генов MLH1 (белок, ассоциирующий с раком толстой кишки, неполипозный тип 2), PMS2 (белок пост-мейотической сегрегации 2) и PMS1 (белок пост-мейотической сегрегации) прослеживается схожая динамика экспрессии в двух клеточных линиях в течение всего эксперимента. Такие компоненты репарационного пути, как MSH3 (гомолог 3 белка MUTS), MSH2 (гомолог 2 белка MUTS) экспрессируются одинаково после 1 и 24 часов, а MSH6 (гомолог 6 белка MUTS) после 1 и 12 часов. Активность экспрессии гена ssb (белок, ассоциирующий с синдромом Шегрена антиген B) в двух клеточных линиях имеет сходство лишь спустя 1 час.

На рис. 1, г показан путь эксцизионной репарации нуклеотидов (NER). В двух клеточных линиях с нормальным и мутантным геном TP53 на протяжении всего эксперимента наблюдается одинаковая активность экспрессии у генов CDK7 (циклин-зависимая киназа 7), DDB1 (белок, связывающийся со специфическими повреждениями ДНК, тип 1), XPC (белок, ассоциированный с пигментной ксеродермой тип C) и XAB2 (белок, связывающий XAB, тип 2). Одинаковая динамика экспрессии прослеживается у генов DDB2 (белок, связывающийся со специфическими повреждениями ДНК, тип 2), CETN2 (центрин), MMS19 (нуклеотидный гомолог репарации MMS19), RAD23A (гомолог А белка Rad23) и RAD23B (гомолог В белка Rad23), но лишь в точках 12 и 24 часов, а у генов ERCC5 (белок ERCC5), ERCC6 (белок ERCC6), ERCC1 (белок ERCC1), RPA2 (РНК полимераза I полипептидов В) и LIG1 (АТФ-зависимая ДНК лигаза I) через 1 и 12 часов после облучения. Такие компоненты пути NER, как ERCC8 (белок ERCC8) и XPA (белок, ассоциированный с пигментной ксеродермой, комплементарная группа А) имеют схожую экспрессию после 12 часов, а ERCC2 (белок ERCC2), CCNH (циклин Н), MNAT1 (menage a trois homologue 1, cyclin H assembly factor (Xenopus laevis), RPA1 (репликация

белка А1) и ERCC3 (белок ERCC3) после 24 часов. Активность экспрессии гена ERCC4 (белок ERCC4) в двух клеточных линиях на протяжении всего эксперимента не имеет сходства.

В пути NHEJ (рис. 1, д) нет генов, которые показывали бы схожую динамику экспрессии в двух клеточных линиях на протяжении всего эксперимента. Ген XRCC4 (X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 4) имеют схожую активность экспрессии в клеточных линиях в точке 1 и 12 час, а PRKDC (протеинкиназа, ДНК-активация, каталитических полипептидов) и XRCC6 на 12 и 24 часах. Одинаково экспрессируется ген XRCC5 в точке 1 час, а LIG4 (лигаза IV, ДНК, АТФ-зависимых) в точке 24 часа в клеточных линиях после воздействия на них рентгеновского облучения.

Путь MMR (рис. 2) в двух клеточных линиях имеет наибольшее сходство динамики экспрессии генов, которая равна 2,28 баллам. Похожие результаты показывает путь BER, который на 0,08 баллов уступает MMR. Средние результаты у пути NER – 1,81 баллов. В путях NHEJ и HRR экспрессия генов является наиболее разобщенной и сходство экспрессии генов в двух клеточных линиях составило лишь 1,6 и 1,47 баллов.

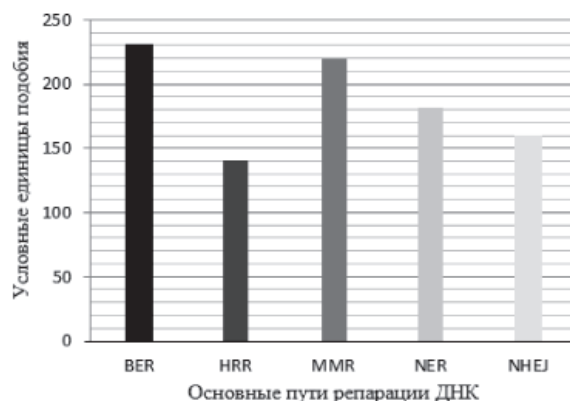


Рис. 2. Сравнение соответствия экспрессии генов ДНК-репарирующих механизмов между клеточными линиями с нормальным и мутантным геном TP53. BER – механизм эксцизионной репарации оснований; HRR – механизм репарации двуниевых разрывов ДНК, зависимый от гомологической рекомбинации; MMR – механизм эксцизионной репарации неправильно спаренных оснований; NER – механизм эксцизионной репарации нуклеотидов; NHEJ – механизм репарации двуниевых разрывов ДНК, нехомологичное соединение концов

В норме двуниевые разрывы ДНК возникают с невысокой частотой в период репликации генома, но их число увеличивается при воздействии внеклеточных агентов. В качестве такого агента может выступать ионизирующее излучение, которое способствует большому количеству двуниевых разрывов в ДНК клетки. За восстановление двуниевых разрывов отвечают два механизма репарации

ДНК – HRR и NHEJ. HRR воссоединяет концы ДНК без потери информации с помощью матрицы сестринской хроматиды [10]. В противоположность этому при NHEJ концы ДНК часто укорачиваются, и этот вариант является потенциально мутагенным [15].

В эксперименте установлено, что под воздействием ионизирующего излучения экспрессия генов клеточной линии с мутант-

ным геном TP53 существенно отличается от клеточной линии с геном дикого типа. Изменение экспрессии генов механизма репарации NHEJ в клеточной линии с мутантным геном TP53 оказывает влияние на эффективность репарации двунитевых разрывов ДНК. Неисправность этих механизмов может привести к абберациям хромосом и возникновению генетической нестабильности, что в итоге можно связать с высокой радиорезистентностью TP53-мутантных опухолей.

Заключение

Таким образом, сравнительный анализ динамики экспрессии генов, продукты которых являются участниками ДНК-репарирующих механизмов в клетках линий НСТ-116 p53 –/– и НСТ-116 p53 +/+ через 1, 12 и 24 часа после радиационного воздействия в дозе 4 Гр позволил сделать следующие выводы:

1. Радиационная индуцированная динамика экспрессии генов механизмов репарации гомологичных рекомбинаций и репарации соединений нехомологичных концов отличаются в клеточных линиях с нормальным и мутантным геном TP53.

2. Мутация гена TP53 не оказывает влияние на радиационно-индуцированную динамику экспрессии генов механизмов репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и эксцизионной репарации удалений поврежденных оснований.

Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» грант № 14.В37.21.0558.

Список литературы

1. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. – 2007. – № 47. – С. 3–52.
2. Adimoolam S. P53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair / S. Adimoolam, J.M. Ford // DNA Repair. – 2003. – Vol. 2, № 9. – P. 947–954.
3. Asher G. 20S proteasomes and protein degradation «by default» / G. Asher, N. Reuven, Y. Shaul // Bioessays. – 2006. – Vol. 28. – P. 844–849.
4. Banin S. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage / S. Banin, L. Moyal, S. Shieh // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 1674–1677.
5. Brooks C. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond / C. Brooks, W. Gu // Mol. cell. – 2006. – Vol. 3. – P. 307–315.
6. Find Patent ru. Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/241/2413515.html> (accessed 2 June 2013)
7. Gottlieb T.M. Oren M. P53 and apoptosis / T.M. Gottlieb // Semin. Cancer Biol. – 1998. – Vol. 8. – P. 359–368.
8. Haupt Y., Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 / Y. Haupt, R. Maya, A. Kazaz, M. Oren // Nature – 1997. – Vol. 387. – P. 296–299.
9. Horn H.F. Coping with stress: multiple ways to activate p53 / H.F. Horn, K.H. Vousden // Oncogene. – 2007. – Vol. 26, № 9. – P. 1306–1322.
10. Kadyk L.C. Sister chromatids are preferred over homologs as substrates for recombinational repair in *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics / L.C. Kadyk, L.H. Hartwell. – 1992. – Vol. 732. – P. 387–402.
11. Khanna K.K. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection / K.K. Khanna, S.P. Jackson // Nat. Genet. – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 247–254.

12. Lavin M. The complexity of p53 stabilization and activation / M. Lavin, N. Gueven // Cell Death Differ. – 2006. – Vol. 13. – P. 941–950.

13. Momand J. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation / J. Momand, G.P. Zambetti, D.C. Olson, D. George, A.J. Levine // Cell. – 1992. – Vol. 69. – P. 1237–1245.

14. Oliner J. D. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas / J.D. Oliner, K.W. Kinzler, P.S. Meltzer, D.L. George, B. Vogelstein // Nature. – 1992. – Vol. 358, № 6381. – P. 80–83.

15. Phillips J.W. Illegitimate recombination induced by DNA double-strand breaks in amammalian chromosome / J.W. Phillips, W.F. Morgan // Mol. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 14. – P. 5794–5803.

References

1. Chumakov P.M., Uspehibiologicheskijhimii, 2007, no. 47, pp. 3–52.
2. Adimoolam S. P53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair / S. Adimoolam, J.M. Ford // DNA Repair. 2003. Vol. 2, no. 9. P. 947–954.
3. Asher G. 20S proteasomes and protein degradation «by default» / G. Asher, N. Reuven, Y. Shaul // Bioessays. 2006. Vol. 28. P. 844–849.
4. Banin S. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage / S. Banin, L. Moyal, S. Shieh // Science. 1998. Vol. 281. P. 1674–1677.
5. Brooks C. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond / C. Brooks, W. Gu // Mol. cell. 2006. Vol.3, P. 307–315.
6. Find Patent ru. Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/241/2413515.html> (accessed 2 June 2013).
7. Gottlieb T.M. Oren M. P53 and apoptosis / T.M. Gottlieb // Semin. Cancer Biol. 1998. Vol. 8. P. 359–368.
8. Haupt Y., Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 / Y. Haupt, R. Maya, A. Kazaz, M. Oren // Nature 1997. Vol. 387. P. 296–299.
9. Horn H.F. Coping with stress: multiple ways to activate p53 / H.F. Horn, K.H. Vousden // Oncogene. 2007. Vol. 26, no. 9. P. 1306–1322.
10. Kadyk L.C. Sister chromatids are preferred over homologs as substrates for recombinational repair in *Saccharomyces cerevisiae*. Genetics / L.C. Kadyk, L.H. Hartwell // 1992. – Vol. 732. P. 387–402.
11. Khanna K.K. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection / K.K. Khanna, S.P. Jackson // Nat. Genet. 2001. Vol. 27, no. 3. P. 247–254.
12. Lavin M. The complexity of p53 stabilization and activation / M. Lavin, N. Gueven // Cell Death Differ. 2006. Vol. 13, P. 941–950.
13. Momand J. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation / J. Momand, G.P. Zambetti, D.C. Olson, D. George, A.J. Levine // Cell. – 1992. Vol. 69. P. 1237–1245.
14. Oliner J.D. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas / J.D. Oliner, K.W. Kinzler, P.S. Meltzer, D.L. George, B. Vogelstein // Nature. 1992. Vol. 358, no. 6381. P.80–83.
15. Phillips J.W. Illegitimate recombination induced by DNA double-strand breaks in amammalian chromosome / J.W. Phillips, W.F. Morgan // Mol. Cell. Biol. 1994. Vol. 14. P. 5794–5803.

Рецензенты:

Балыкин М.В., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Слесарев С.М., д.б.н., доцент, заведующий кафедрой биологии и биоэкологии Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 11.07.2013.