

УДК 577.218

П.П. Поляков, А.С. Липатова, А.Х. Каде

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ РАННЕГО ОТВЕТА

Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: palpal.p@yandex.ru

В статье рассмотрены молекулярные механизмы функционирования генов раннего ответа. Описаны стимулы внешней среды, приводящие посредством ряда систем трансдукции сигнала к активации генов раннего ответа, из которых основное внимание уделено гену *c-fos*. Гены раннего ответа участвуют во многих нормальных и патологических процессах (пролиферации, дифференцировке, канцерогенезе, воспалении и стрессе). Наиболее изученные представители немедленно ранних генов — *c-fos*, *c-jun* и *c-myc* — являются человеческими гомологами соответствующих генов, входящих в состав генома ретровирусов. В статье описаны основные системы трансдукции сигнала, участвующие в индукции транскрипции генов раннего ответа (митоген-активируемые киназы (МАРК), пути трансдукции, связанные с протеинкиназой А и протеинкиназой С, кальций-зависимые пути). Каждая из систем передачи сигнала играет важную роль в активации генов раннего ответа. Трансдукция сигнала в конечном итоге ведет к активации факторов транскрипции и эпигенетическим модификациям, индуцирующим транскрипцию. Многие белковые продукты генов раннего ответа являются факторами транскрипции. Белки *c-Fos* и *c-Jun* представляют собой компоненты фактора транскрипции AP-1, участвующего в активации генов позднего ответа (генов отсроченного ответа или фенотип специфических генов), которые регулируют дифференцировку и пролиферацию клеток. Нарушение активации генов раннего ответа является важным звеном патогенеза многих патологических процессов.

Ключевые слова: гены раннего ответа, *c-fos*, митоген-активируемые протеинкиназные каскады.

P.P. Polyakov, A.S. Lipatova, A.H. Kade

MECHANISMS OF IMMEDIATE-EARLY GENES ACTIVATION

Kuban State Medical University
4 Sedina st., Krasnodar 350063, Russia. E-mail: palpal.p@yandex.ru

In our article, we focus on molecular mechanisms of immediately early genes expression. We discuss extracellular signals that are transduced into the nucleus through a variety of signaling mechanisms to elicit changes in patterns of immediately early genes expression, chiefly focusing on *c-fos*. Immediate early genes are involved in many different normal and pathological processes including cell differentiation, cell proliferation, metabolism, inflammation, oncogenic transformation and stress. The earliest known and best characterized include *c-fos*, *c-myc* and *c-jun*, genes that were found to be homologous to retroviral oncogenes. We highlight several signaling pathways that induce genes expression such as mitogen-activated protein kinase (MAPK), protein kinase A, protein kinase C, JAK-STAT and calcium-dependent pathways. Each one plays important role in immediate early genes activation. Signal transduction eventually leads to the activation of transcription factors and epigenetic modifications. Immediate early gene products are on average mostly transcription factors. FOS and JUN are major components of the AP-1 transcription factor which is responsible for regulating late genes expression involved in multitude of different function such as cell proliferation and differentiation. Therefore, abnormally immediate early gene expression contributes to pathological processes.

Keywords: immediately early genes, *c-fos*, mitogen-activated protein kinases.

Немедленно ранние гены (гены раннего ответа, ранние гены, *immediately early genes*, IEGs) – гены, способные быстро активироваться в ответ на разнообразные стимулы [1]. Продуктами данных генов являются, в первую очередь, факторы транскрипции, а также ряд цитоплазматических ферментов и секретируемых протеинов [2]. Активация немедленно ранних генов, является начальным этапом ответа клетки на разнообразные стимулы: кодируемые ими факторы транскрипции индуцируют экспрессию ряда генов отсроченного ответа или фенотип специфических генов [3]. Последние выполняют разнообразные функции, связанные с процессами пролиферации и дифференцировки, реализацией программируемой клеточной гибели, долгосрочной потенции и другими процессами [2,3]. Наиболее изученные представители немедленно ранних генов (*c-fos*, *c-jun* и *c-myc*) являются человеческими гомологами соответствующих генов, входящих в состав генома ретровирусов [4]. Первоначально экспрессия данных генов была исследована в культуре 3Т3 фибробластов. В течение 30 минут после стимуляции факторами роста наблюдалась активация более чем 100 генов, при этом уровень мРНК некоторых из них, например, *c-fos*, повышался уже к 5-й минуте воздействия. Столь быстрая индукция экспрессии, не требующая, как предполагалось, синтеза белков *de novo*, определила название «немедленно ранние гены» [2]. К особенно хорошо изученным белковым продуктам, кодируемым ранними генами, относятся представители семейств Fos, Jun, Myc и Egr. К семейству Fos принадлежат: *c-Fos*, *Fra-1* (*Fos-related antigens*), *Fra-2*, *Fos B* и Δ *FosB*. Семейство Jun включает в себя *c-Jun*, *JunB* и *JunD*. Представители Egr (*early growth response protein*) это: *Egr-1* (также называется *Krox-24*, *NGFI-A*, *Zif268*, *Tis8*, *Zenk*), *Egr-2* (*Krox-20*), *Egr 3*, *Egr 4*, *Nab1* (*NGFI-A binding proteins 1*) и *Nab2* [1, 5]. Наиболее изученным является, вероятно, ген *c-fos*. Более трех десятилетий исследования его функционирования позволило собрать огромное количество информации, при этом сделанные выводы были частично экстраполированы на все семейство Fos или на все ранние гены. Свойства представителей семейства Fos отражены в табл. 1. Уникальным свойством *c-fos* является способность очень быстро активироваться в ответ на разнообразные стимулы и в течение короткого времени

возвращаться к исходно низкому уровню экспрессии. Уровень активности других представителей семейства Fos повышается отсрочено и сохраняется при повторных стимуляциях, что связано с большим периодом полураспада данных белковых продуктов. Белок Δ *FosB* является продуктом альтернативного сплайсинга гена *fosB* и используется как маркер активации нейронов при хронических воздействиях [6]. Паттерны активации представителей семейства Fos представлены на рис. 1.

Экспрессия многих ранних генов при отсутствии воздействующих на клетку стимулов очень низка. К таким генам относятся *c-fos*, *fosB*, *c-jun*, *junB*, *egr-1* [1, 5]. При стимуляции уровень мРНК транскрибируемого гена быстро повышается, что является главным общим свойством всех ранних генов. Активация генов раннего ответа, как правило, происходит в интерфазу. Спектр описанных сигналов, индуцирующих их экспрессию, чрезвычайно широк. Один и тот же стимул вызывает неодинаковый ответ в разных клетках. Основными детерминантами, определяющими характер ответа, являются тип клетки, плотность рецепторов факторов роста и длительность воздействия [7]. Продленная стимуляция приводит не только к количественному изменению экспрессии, но и меняет спектр активируемых генов (табл. 1 и рис. 1). Охватить в данной статье колоссальное разнообразие активирующих стимулов, описанных с момента открытия ранних генов, не представляется возможным. К наиболее значимым и хорошо изученным относятся деполаризация клетки, воздействие на клетку нейромедиаторов, факторов роста, гормонов, воздействие на организм ионизирующего излучения, ультрафиолета, электромагнитного поля, тока, химических агентов, лекарств, наркотических препаратов, световая стимуляция, стимуляция запахами, вынужденное плавание, иммобилизация, депривация сна, интенсивная физическая нагрузка, антигенная стимуляция (в том числе инфекционный процесс), воспаление, свободнорадикальное окисление и боль. [1, 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Таким образом, как физиологические, так и патологические стимулы индуцируют экспрессию ранних генов. По мнению ряда исследователей, ключевым фактором, оказывающим воздействие на активацию *c-fos*, является элемент новизны [20]. Большинство работ в области изучения свойств и возможностей

Таблица 1.

Характеристика представителей семейства Fos

Белок	Молекулярная масса, кДа	Период полураспада, ч	Ген	Свойства, паттерн активации
c-Fos	55	2	c-fos	Быстрая активация при острых воздействиях
FosB	46	9,5	fosB	Отсроченная активация при острых воздействиях
Fra-1	35	28	fosB/ Δ fosB	Активация в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию
Fra-2	37	208	fosB/ Δ fosB	Активация в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию
Δ FosB	35-37		fosB	Продукт альтернативного сплайсинга гена fosB, активируется в ответ на длительное воздействие или повторную стимуляцию

использования генов раннего ответа посвящены активации их в нейронах головного мозга, однако их экспрессия обнаружена и в других отделах нервной системы, а также за ее пределами. Наиболее изученный представитель семейства *Fos-c-fos* экспрессируется практически во всех отделах центральной нервной системы в ответ на разнообразные стимулы, при этом фоновый уровень активности минимален [1]. Все разнообразие стимулов, приводящих к активации генов раннего ответа, можно свести к следующим изменениям на клеточном и субклеточном уровнях:

1. Стимуляция соответствующих рецепторов при воздействии нейротрансмиттеров или факторов роста.
2. Клеточный стресс (помещение в гиперосмолярную среду, воздействие ультрафиолета, тепловой шок и пр.), 3. деполяризация клетки, 4. повышение внутриклеточной концентрации кальция, 5. комбинация указанных изменений. Примером последнего может служить увеличение вероятности входа кальция в клетку при стимуляции NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов глутаматом, одним из важнейших медиаторов ЦНС, участвующим как в нормальных, так и патологических процессах, например в развитии центральной сенситизации и формировании хронической боли [21].

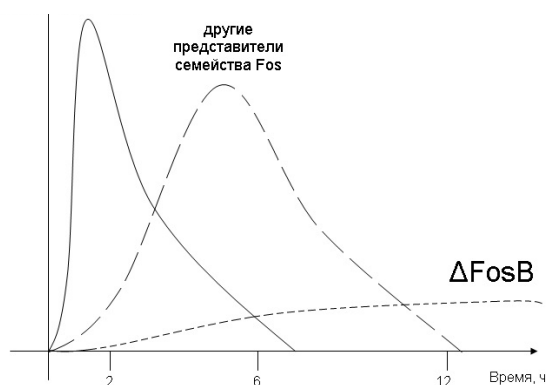


Рисунок 1. Паттерны активации представителей семейства Fos. Максимальное количество белкового продукта *c-Fos* обнаруживается в течение 90-120 минут после стимуляции, в течение нескольких часов уровень возвращается к исходному. Другие представители семейства Fos имеют больший, чем у *c-Fos*, период полураспада, поэтому уровень их активности повышается отсрочено и сохраняется при повторных стимуляциях. Белок ΔFosB является маркером активации нейронов при хронических воздействиях.

Активация гена *c-fos*

Индукции транскрипции какого-либо гена предшествует ряд этапов, которые в общих чертах можно описать следующим образом: стимулы, воздействующие на клетку, активируют системы трансдукции сигнала, передающие информацию в ядро, факторам транскрипции и белкам хроматина; модификации последних, в конечном счете, способствуют привлечению и активации РНК-полимеразы II и инициации транскрипции.

Описанные выше стимулы активируют несколько систем внутриклеточной передачи сигнала: митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), кальций-зависимые пути, каскады протеинкиназы А, протеинкиназы С, JAK-STAT сигнальный путь (рис/ 2).

Взаимодействие многих пептидных гормонов и нейротрансмиттеров с рецепторами, сопряженными с Gs-белками, приводит к активации аденилатциклазы и повышению уровня цАМФ, который взаимодействует с регуляторными субъединицами протеинкиназы А. Данный фермент фосфорилирует множество белков, в том числе фактор транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein), взаимодействующий с определенными участками промотора гена *c-fos*, а именно с CRE (cAMP response element). Другая разновидность G-белков — Gq-белки — опосредуют передачу сигнала от некоторых гормонов (например, вазопрессина, окситоцина) и нейромедиаторов путем активации фосфолипазы С цитоплазматической мембраны. Данный фермент катализирует расщепление фосфатидилинозит-4,5-бисфосфата на диацилглицерол (ДАГ), остающийся в мембране, и инозит-1,4,5-трисфосфата (IP3), диффундирующий в эндоплазматический ретикулум. ДАГ активирует протеинкиназу С. Инозит-1,4,5-трисфосфат способствует высвобождению из ретикулума кальция, который, среди прочего, также активирует протеинкиназу С. Этот фермент является серин-треониновой киназой и имеет многочисленные мишени фосфорилирования, в частности, фактор транскрипции Elk-1, регулирующий экспрессию *c-fos* (рисунок 2). Эффект ряда синтетических митогенов и опухолевых промоторов, в частности, фоболовых эфиров (например, 12-О-тетрадеканойлфобол-13-ацетата, 12-О-TetradecanoylPhorbol-13-Acetate, TPA), имитирующих работу ДАГ, но, в отличие от него, имеющих длительный период полураспада, заключается в продолжительной активации протеинкиназы С и индукции экспрессии немедленно ранних генов [22].

Кальций может регулировать внутриклеточные процессы несколькими путями. Он попадает в цитоплазму из внеклеточного компартмента с помощью потенциал-зависимых кальциевых каналов или при стимуляции ионотропных рецепторов (например, NMDA-рецепторов), либо из эндоплазматического ретикулума при стимуляции IP3-рецепторов или риаудиновых рецепторов. Повышение цитоплазматической концентрации кальция активирует ряд кальций-зависимых ферментов, среди которых несколько кальмодулиновых киназ (CaMK) [22]. Мишенью фосфорилирования CaMK IV служит, в том числе, фактор транскрипции CREB, играющий важную роль в индукции экспрессии *c-fos* (рис. 2).

Информация от многих цитокинов и некоторых гормонов (пролактина, эритропоэтина, лептина) воспринимается рецепторами без собственной протеинкиназной активности, которые после взаимодействия с лигандом димеризуются и активируют цитозольный фермент JAK (Janus kinase). Мишенью фосфорилирования данного фермента служит, во-первых, остатки ти-

розина в цитоплазматическом домене рецептора и, во-вторых, молекула STAT (signal transducers and activators of transcription) [22]. Последняя, благодаря описанным модификациям, димеризуется, что экспонирует особую последовательность NLS (nuclear localization sequence), обеспечивающую перемещение в ядро, где STAT индуцирует транскрипцию *c-fos* (рис. 2).

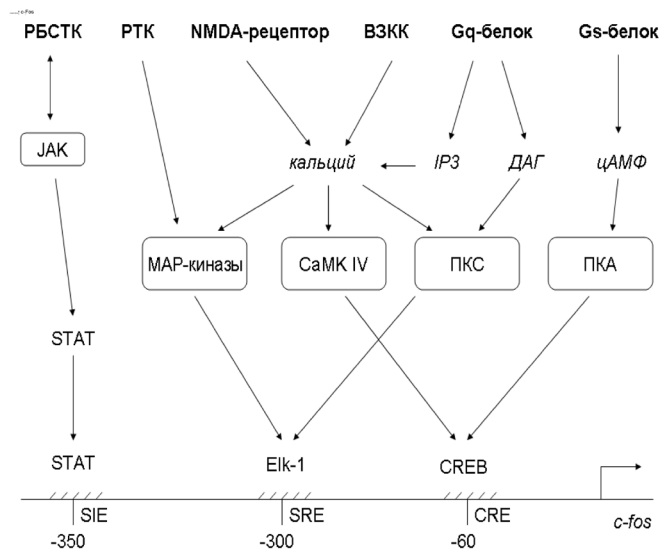


Рисунок 2. Роль систем трансдукции сигнала в активации гена *c-fos* и регуляторная область гена *c-fos*.

Пояснения в тексте: ВЗКК – вольтаж-зависимые кальциевые каналы, РБСТК – рецептор без собственного тирозинкиназного домена, РТК – рецепторная тирозинкиназа.

Наиболее важной системой трансдукции сигнала, участвующей в индукции экспрессии *c-fos*, являются, вероятно, каскады митоген-активируемых протеинкиназ [23, 24]. Из них двум путям внутриклеточной передачи информации (RAS-ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и p38MAPK) принадлежит ключевая роль (рисунок 3). Первый активируется, в первую очередь, митогенными стимулами, второй — факторами клеточного стресса (о чем свидетельствует второе название ферментов p38 — стресс-активируемые киназы (SAPK)). Оба каскада представляют собой цепи тирозиновых и серин-треониновых протеинкиназ, последовательно фосфорилирующих друг друга (киназы киназ MAPK или MAP3K фосфорилируют киназы MAPK или MAPKK, а те, в свою очередь, фосфорилируют MAPK). Конечным результатом передачи сигнала по обоим каскадам является модификация молекул-мишеней, среди которых факторы транскрипции, белки хроматина и ряд серин-треониновых протеинкиназ, называемых MAPKAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase), также способных фосфорилировать факторы транскрипции и белки хроматина. Активация факторов транскрипции и эпигенетические модификации непосредственно влекут за собой индукцию экспрессии немедленно ранних генов. Среди факторов транскрипции, фосфорилируемых MAPK, представители ETS-семейства, например, Elk1 и ETS1/2, которые связываются с промоторными областями *c-fos*. Для их

работы необходим также ряд регуляторных факторов таких, как SRF (Serum response factor) [2, 25]. К числу MAPKAPK принадлежат: рибосомальная S6 РНК киназа (ribosomal S6 kinase, RSK), MAPK/SAPK-активируемая киназа (MAPK/SAPK-activated kinase, MSK 1/2), MAPK сигнал-взаимодействующая киназа (MAPK signal-interacting kinase 1, MNK1) [2, 29]. Все три фермента активируются ERK, два последних — киназой p38. MSK 1/2 способна, в свою очередь, фосфорилировать факторы транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein) и NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), а также белки хроматина, например, серин в положениях 10 и 28 гистона H3 промоторного региона гена *c-fos* [26]. Данные эпигенетические модификации способствуют активации сложной машинерии, включающей фосфосерин-связывающие белки и ацетилтрансферазы, что, в конечном итоге, формирует открытую структуру промоторной области и облегчает транскрипцию. [27].

Итак, конечными результатами передачи сигнала системами трансдукции являются, во-первых, модификация белков хроматина и, во-вторых, активация факторов транскрипции (Elk-1, CREB, NF-kB), которые связываются с разными участками регуляторной области немедленно раннего гена. Оба данных события, в конечном счете, способствуют привлечению РНК-полимеразы II и запуску транскрипции.

Регуляторная область гена *c-fos*

Факторы транскрипции, как было сказано, являются ДНК-связывающими белками и индуцируют экспрессию генов, взаимодействуя с регуляторными областями последних. К основным регуляторным элементам гена *c-fos* относятся: CRE (cAMP response element), SIE (Sis-inducible enhancer) и SRE (serum-response element) (рисунок 2). CRE имеет последовательность TGACGTCA. С ним могут связываться факторы транскрипции CREB (CRE-binding protein) и AP-1, которые принадлежат семейству транскрипционных факторов bZip (basic region leucine zipper, лейциновая «застежка»). AP-1 является димером и взаимодействует с CRE, если состоит из компонентов Jun-ATF или ATF-ATF. Семейство CREB насчитывает более 10 представителей. Кроме того, продукты альтернативного сплайсинга соответствующих генов обладают как активирующим, так и подавляющим эффектами на транскрипцию. Описан также гомолог гена CREB – CREM (cAMP-responsive element modulator), являющийся цАМФ-зависимым индуктором экспрессии генов раннего ответа. Фактор транскрипции CREB активируется фосфорилированием остатка серина в 133 положении [28, 29]. Данная модификация может осуществляться несколькими протеинкиназами: протеинкиназой A, протеинкиназой C, кальмодулиновой киназой IV и ферментом pp90 RSK (pp90 ribosomal S6 kinase). Дефосфорилирование осуществляется фосфатазами PP-1 (protein phosphatase) или PP-2a. Указанные факторы транскрипции регулируют экспрессию *c-fos* в ответ на воздействие пептидных гормонов и нейротрансмиттеров.

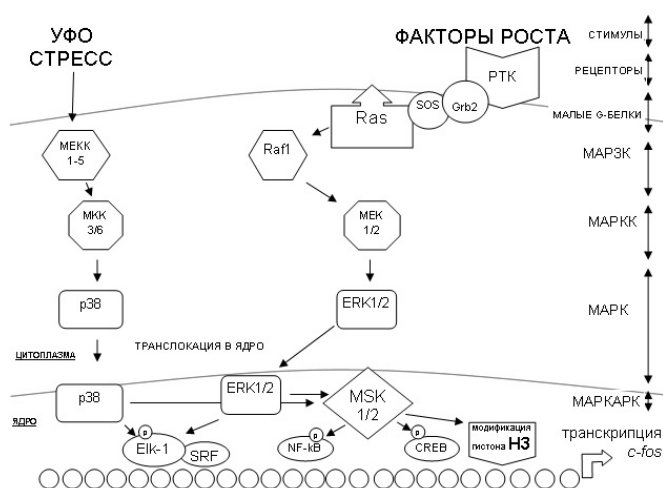


Рисунок 3. Роль каскадов трансдукции сигнала RAS-ERK и p38MAPK в активации гена *c-fos*.

Пояснения в тексте: PTK – рецепторная тирозинкиназа, УФО – ультрафиолетовое облучение, MEK – MAPK /ERK киназы, SOS – Son of Sevenless.

Регуляторный элемент SIE распознается молекулой STAT (signal transducer and activator of transcription), являющейся компонентом JAK/STAT сигнальных путей. SRE связывается с SRF (serum-response factor). Помимо названных регуляторных областей ген *c-fos* имеет участки связывания с NF-kB и ряд других.

Среди факторов, подавляющих экспрессию генов раннего ответа, наиболее важным и эффективным, вероятно, является цитозольный глюкокортикоидный рецептор [30, 31]. К другим значимым ингибиторам транскрипции относятся антионкогены p53 и Rb, играющие ключевую роль в правильном прохождении клеточного цикла. [32].

Роль немедленно ранних генов в норме и при патологии

Активация немедленно ранних генов является одним из первых этапов ответа клетки на разнообразные вызовы среды. Белковые продукты многих генов раннего ответа, в том числе *c-fos*, *c-jun*, *egr1*, представляют собой факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию так называемых фенотип специфических генов или генов позднего ответа. Представители Egr являются факторами транскрипции, имеющими структуру типа «цинковый палец». Кроме Egr структуры данного типа содержат рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестерона, тиреоидных гормонов, ретиноевой кислоты и другие [33]. Такие молекулы имеют участки приблизительно из 20 аминокислот, содержащие остатки гистидина и цистеина, которые формируют выступы («пальцы»), поддерживаемые ионами цинка. Цинк связан координационными связями с 2 гистидинами и 2 цистеинами. Участки ДНК, распознаваемые Egr, имеют последовательность CCCGGGGCCG (Krox-реактивный элемент) [5]. Белки *c-Fos* и *c-Jun* формируют молекулу-димер AP-1, которая относится, как было указано выше, к семейству транскрипцион-

ных факторов bZIP (basic leucine zipper - лейциновая «застежка»). Структура, формирующая лейциновую «застежку», состоит примерно из 40 аминокислот. N-концевая треть данной последовательности имеет множество положительно заряженных боковых цепей и образует ДНК-связывающую поверхность. Оставшиеся C-концевые две трети являются собственно лейциновой «застежкой» и формируют протеин-связывающую область, которая необходима для образования димера. Димеризация – необходимое условие функционирования подобных факторов транскрипции, в том числе AP-1 [33]. Подобные белки-регуляторы формируются из двух субъединиц, составляющих гомо- или гетеродимер. Мономеры, входящие в состав AP-1, принадлежат к нескольким семействам ДНК-связывающих белков, к которым, помимо Fos и Jun, относятся ATF (Activating transcription factor: ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF5, ATF6, ATF6B, ATF7), MAF (MAF, MAFA, MAFB, NRL, MAFF, MAFK, MAFK), JDP (Jun dimerization partners) [34]. Белки Fos могут формировать только гетеродимеры, белки Jun способны образовывать гомодимеры и гетеродимеры с Fos, ATF и другими bZip-содержащими транскрипционными факторами: MyoD, NFAT, c-Rel [24]. Последовательность ДНК, с которой связывается димеры Jun-Jun и Jun-Fos называется TRE (TPA-responsive element) и представляет собой последовательность TGAG/CTCA. Димеры Jun-ATF или ATF-ATF связываются, как было указано выше, с cAMP-реактивным элементом (CRE), имеющим последовательность TGACGTCA. Помимо этого, белки c-Jun и c-Fos способны формировать мультимерные комплексы с молекулами Smad 3 и 4, участвуя передаче сигнала от серин/треониновых рецепторных киназ, лигандами которых выступают представители суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [35].

К наиболее важным и хорошо изученным процессам, регулируемым генами раннего ответа, относят взаимодействие с межклеточным матриксом, изменение адгезивных характеристик клетки, индукцию программируемой клеточной гибели, реакции воспаления, иммунного ответа, реализацию стресс-реакции, долговременную потенциацию и другие. Рассмотрим участие наиболее изученного представителя ранних генов *c-fos* в нескольких важнейших патологических процессах: канцерогенезе, воспалении и стрессе.

Поскольку *c-fos* участвует в процессах репарации, взаимодействия клетки с межклеточным матриксом и соседними клетками, нарушение его работы (вследствие мутации или эпигенетической дисрегуляции), а именно конститутивная экспрессия является одним из механизмов канцерогенеза. Примечательно, что *c-fos*, хотя и активируется, по большей части, митогенными стимулами, не участвует в процессах пролиферации и регуляции клеточного цикла, в отличие, скажем, от *c-myc*, контролирующего экспрессию циклина D [2, 36]. Данный факт, впрочем, не делает роль *c-fos* в формировании злокачественного фенотипа менее значимой. В самом деле, конститутивная экспрессия *c-fos* как было показано в нескольких исследованиях, является маркером канцерогенеза и неблагоприятным прогностическим признаком при раке молочной железы, шейки

матки, поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме [2]. Постоянная активация связана с рядом характерных черт опухолевой прогрессии, а именно с повышением инвазивности и усилением ангиогенеза. Данная связь объясняется тем, что фактор транскрипции AP-1 контролирует экспрессию ряда генов, например, нескольких матриксных металлопротеиназ (ММР 1, 3, 9, 13). Данные ферменты в норме участвуют в процессе реорганизации межклеточного матрикса. Гиперэкспрессия соответствующих генов является характерным маркером повышенной инвазивности опухолевых клеток, и, следовательно, способности преодолевать базальную мембрану и метастазировать. Также под контролем AP-1 находится активность гена, кодирующего поверхностный рецептор CD 44. Данная молекула, соединяя актиновый цитоскелет с межклеточными структурами, участвует в изменении формы опухолевой клетки и образовании псевдоподий. Конститутивная экспрессия *c-fos* вносит свой вклад также в нарушения ангиогенеза, характерные для злокачественных опухолей. Это связано, в частности, с тем, что *c-Fos* индуцирует экспрессию гена, кодирующего сосудистый фактор роста D (VEGF D, также называемый Fos-индуцируемый фактор роста или FIGF) [2].

Мутация собственно *c-fos* не относится к числу самых частых мутаций протонкогенов и, будучи изолированной, не приводит к трансформации клетки (последнее, впрочем, актуально для многих протоонкогенов — развитие любой опухоли сопровождается дисфункцией десятков генов). Однако мутации протоонкогенов, кодирующих ряд белков-активаторов экспрессии *c-fos*, которым посвящена данная работа, относятся к наиболее значимым. Так, например, с мутацией Ras связано развитие около 30% всех опухолей человека и до 95% опухолей поджелудочной железы [36]. Мутация Raf является ключевым событием в формировании волосатоклеточного лейкоза почти в 100% случаев и меланомы в 60% случаев, а ингибиторы Raf (вемурафениб) используются в лечении меланомы [36]. Фермент MSK1/2, способный активировать ряд факторов транскрипции (CREB, NF- κ B, ATF1, ER81), также является важным протоонкогеном и перспективной мишенью таргетной терапии. Все указанные трансформации протонкогенов приводят к конститутивной экспрессии *c-fos*, что вносит весомый вклад в формирование злокачественного фенотипа [2].

Существуют, впрочем, данные об антионкогенных эффектах *c-fos*. Например, известна роль *c-Fos* в реализации программы апоптоза. Под контролем AP-1 находится экспрессия молекулы TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), на функционировании которой сосредоточено внимание недавних исследований. Данный цитокин рассматривается в литературе как идеальный антиопухолевый агент благодаря его способности запускать апоптоз в опухолевых клетках, не затрагивая здоровые. Химиотерапевтические агенты, индуцирующие апоптоз, например, аналоги ретиноевой кислоты (фенретинид), как считается, также действуют, вызывая экспрессию *c-fos*. Наконец, в

ряде наблюдений гиперэкспрессия *c-Fos* отрицательно коррелировала с выживаемостью клеток опухоли (рака яичника, щитовидной железы, желудка) [2].

Ген *c-fos* играет немаловажную роль в инициации и при некоторых условиях пролонгировании воспалительной реакции. Это реализуется описанным выше способом: белок *c-Fos* в составе фактора транскрипции AP-1 индуцирует экспрессию генов, кодирующих медиаторы воспаления и ферменты, их синтезирующие, или потенцирует эффекты других факторов транскрипции. Наиболее значимыми примерами являются интерлейкин-1 β , TLR4 (рецептор макрофагов и других клеток, распознающий липополисахарид бактерий), ММР 1, 3, 9, 13 (участвуют в репарации), фактор транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells; контролирует работу Т-лимфоцитов, в частности экспрессию интерлейкина 2), индуцибельная NO-синтаза (катализирует образование NO из L-аргинина) и циклооксигеназа-2 (участвует в синтезе простагландинов) [37, 38]. В литературе также обсуждаются противовоспалительные эффекты *c-Fos*, связанные, например, с подавлением продукции интерлейкина 17 и интерферона- γ [39].

О важной роли *c-fos* в реализации стресс-реакции, свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные. Экспрессия *c-fos* наблюдается во многих структурах стресс-реализующей системы мозга в условиях моделирования физического и психоэмоционального стресса: паравентрикулярном, центральном амигдаллярном ядрах, голубом пятне (locus coeruleus) и прочих [20, 40]. Паттерны экспрессии разнятся в зависимости от характеристик стресса. Не до конца прояснен вопрос о том, всегда ли *c-Fos* функционирует в качестве транскрипционного регулятора, индуцирующего синтез основных медиаторов стресса, или в ряде случаев экспрессия *c-fos* является лишь своеобразным эпифеноменом, сопровождающим активность нейронов, но не имеющим отношения к реализуемой клеткой функции. Так, например, гипотезе о том, что *c-Fos* вовлечен в активацию гена кортиколиберина (важнейшего медиатора гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой стресс-реализующей системы), противоречат наблюдения о более раннем, по сравнению с *c-Fos*, появлении в клетке первичного транскрипта гена кортиколиберина [20]. В любом случае, уникальные свойства *c-fos* делают изучение его экспрессии чрезвычайно удобным инструментом картирования структур мозга, активируемых при различных видах стресса [20].

Заключение

Гены раннего ответа — группа генов, кодирующих, в первую очередь, факторы транскрипции и вовлеченных в регуляцию метаболизма, пролиферации, дифференцировки, ответа на стрессовые стимулы. Отраженная в названии данной группы, быстрая активация этих генов, индуцируемая многочисленными стимулами, является одним из наиболее ранних этапов ответа клетки на предъявляемые средой требования. Важнейшую роль в иницировании экспрессии немедленно ранних

генов играют каскады митоген-активируемых протеинкиназ, передающих информацию к внутриклеточным молекулам-мишеням, среди которых ряд факторов

транскрипции. Последние, в свою очередь, связываясь с регуляторными областями генов раннего ответа, индуцируют транскрипцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herdegen, T. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins / T. Herdegen, J. D. Leah //Brain Research Reviews. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 370-490.
2. Healy, S. Immediate early response genes and cell transformation / S. Healy, P. Khan, J. Davie // Pharmacology & therapeutics. – 2013. – Vol. 137, № 1. – P. 64-77.
3. Семченко, В. В. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)/ В. В. Семченко, С. С. Степанов., Н. Н. Боголепов. – М.: Directmedia, 2014. – 499 с.
4. Курмышкина, О. В. Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор. / О.В. Курмышкина, Т.О. Волкова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. - № 1. – с. 96-105.
5. Bhattacharyya, S. et al. Early growth response transcription factors: key mediators of fibrosis and novel targets for antifibrotic therapy/ S Bhattacharyya, M. Wu, F Fang, [et al.] //Matrix Biology. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 235-242.
6. Ruffle, J. K. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ) FosB about? / J. K. Ruffle // The American journal of drug and alcohol abuse. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 428-437.
7. Murphy, L. O. MAPK signal specificity: the right place at the right time / L. O. Murphy, J. Blenis //Trends in biochemical sciences. – 2006. – Vol. 31, № 5. – C. 268-275.
8. Саенко, Ю. В. Анализ динамики транскриптома в процессе развития радиационно-индуцированного оксидативного стресса в раковых клетках с нормальным и мутантным геном TP53 / Ю.В.Саенко, М.А. Семенова, Д. А. Викторов [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15. – №. 4-3. – С. 755-760.
9. Ходанович, М. Ю. Влияние длительного ослабления геомагнитного поля на агрессивность лабораторных крыс и активацию опиоидергических нейронов/ М. Ю. Ходанович, Е. В. Гуль, А. Е. Зеленская [и др.] //Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2013. – №. 1 (21).- С. 146-160.
10. de Andrade, J. S. Chronic unpredictable mild stress alters an anxiety-related defensive response, Fos immunoreactivity and hippocampal adult neurogenesis/ J. S De Andrade, I.C Céspedes, R. O Abrão [et al.] //Behavioural brain research. – 2013. – Vol. 250. – P. 81-90.
11. Gulyaeva, N. V. Ventral hippocampus, Stress and psychopathology: Translational implications / N. V. Gulyaeva //Neurochemical Journal. – 2015. – Vol. 9, №. 2. – P. 85-94.
12. Hoffman, A. N. Experience-dependent effects of context and restraint stress on corticolimbic c-Fos expression/ A.N Hoffman, D. P Anouti, M. J Lacagnina [et al.]. //Stress. – 2013. – Vol. 16, №. 5. – P. 587-591.
13. Imbe, H. Repeated forced swim stress enhances CFA-evoked thermal hyperalgesia and affects the expressions of pCREB and c-Fos in the insular cortex/ H Imbe, A. Kimura, T. Donishi [et a.] //Neuroscience. – 2014. – Vol. 259. – P. 1-11.
14. Jayaratne, S. Comparison of Fos Expression in Cardiovascular Brainstem Centers Following Air Jet and Restraint Stress/ S Jayaratne, H Dissanayake, L Prestipino [et al.] //The FASEB Journal. – 2015. – Vol. 29, №. 1 Supplement. – P. LB716.
15. Keshavarzy, F. Expression patterns of c-Fos early gene and phosphorylated ERK in the rat brain following 1-h immobilization stress: concomitant changes induced in association with stress-related sleep rebound / F Keshavarzy, C Bonnet, G Bezghadi [et al.] //Brain Structure and Function. – 2014. – Vol. 220, №. 3. – P. 1793-1804.
16. Matsumoto, K. Social isolation stress down-regulates cortical early growth response 1 (Egr-1) expression in mice / K Matsumoto, K Ono, H. Ouchi [et al.] //Neuroscience research. – 2012. – Vol. 73, №. 3. – P. 257-262.
17. Rajkumar, R. Stress activates the nucleus incertus and modulates plasticity in the hippocampo-medial prefrontal cortical pathway / R Rajkumar, Y Wu, U Farooq [et al.]. //Brain research bulletin. – 2016. – Vol. 120. – P. 83-89.
18. Sugimoto, K. Presentation of noise during acute restraint stress attenuates expression of immediate early genes and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus but not corticosterone secretion in rats / K Sugimoto, H Ohmomo, F Shutoh [et al.] //Neuroscience research. – 2015. – Vol. 96. – P. 20-29.
19. Nestler, E. J. Transcriptional mechanisms of drug addiction / E. J. Nestler //Clinical Psychopharmacology & Neuroscience. – 2012. – Vol. 10, №. 3. – P. 136-143.
20. Kovacs, K. J. Measurement of immediate early gene activation c-fos and beyond / K. J. Kovacs //Journal of neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20, №. 6. – P. 665-672
21. Овсянников, В. Г. Особенности патогенеза висцеральной боли / В.Г. Овсянников, С.В. Шлык, А.Е. Бойченко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2013. - №3. – С.12 – 19.
22. Nelson, D. L. Lehninger principles of biochemistry/ D. L. Nelson, M. M. Cox. - New York: W. H. Freeman and Company, 2012.
23. Seger, R. MAP Kinase Signaling Protocols / R. Seger (ed.). - New York: Humana Press, 2010.
24. O'Donnell, A. Immediate-early gene activation by the MAPK pathways: what do and don't we know? / A. O'Donnell, Z. Odrowaz, A. D. Sharrocks //Biochemical Society Transactions. – 2012. – Vol. 40, №. 1. – P. 58-66.
25. Galbraith, M. D. Lessons on transcriptional control from the serum response network / M. D. Galbraith, J. M. Espinosa // Current opinion in genetics & development. – 2011. – Vol. 21, №. 2. – P. 160-166.
26. McEwen, B. S. Mechanisms of stress in the brain/ B. S McEwen, N. P Bowles, J. D Gray [et al.] //Nature neuroscience. – 2015. – Vol. 18, №. 10. – P. 1353-1363.
27. Drohic, B. Promoter chromatin remodeling of immediate-early genes is mediated through H3 phosphorylation at either serine 28 or 10 by the MSK1 multi-protein complex / B Drohic, B Pérez-Cadahía, J Yu [et al.] //Nucleic acids research. – 2010. – Vol. 38, №10 - P.3196–3208.
28. Marinho, H. S. Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors / H. S Marinho, C. Real, L. Cyrne [et al.] //Redox biology. – 2014. – Vol. 2. – P. 535-562.
29. Wen, A. Y. The role of the transcription factor CREB in immune function / A. Y. Wen, K. M. Sakamoto, L. S. Miller //The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, №. 11. – P. 6413-6419.
30. Cárcamo-Orive, I. Regulation of human bone marrow stromal cell proliferation and differentiation capacity by glucocorticoid receptor and AP-1 crosstalk / I. Cárcamo-Orive, A. Gaztelumendi, J. Delgado [et al.] //Journal of Bone and Mineral Research. – 2010. – Vol. 25, №. 10. – P. 2115-2125.

31. De Bosscher, K. Glucocorticoid repression of AP-1 is not mediated by competition for nuclear coactivators / K. De Bosscher, W. Vanden Berghe, G. Haegeman // *Molecular endocrinology*. – 2001. – Vol. 15, №. 2. – P. 219-227.
32. Афанасьев, М. А. Значение гена раннего реагирования c-fos и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях / М. А. Афанасьев, С. Л. Кузнецов // *Биомедицина*. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 109-116.
33. Courey, A.J. Mechanisms in transcriptional regulation/ A. J. Courey. - Los Angeles: Blackwell Publishing, 2008.
34. Kontos, C. K. The role of transcription factors in laboratory medicine / C. K. Kontos, A. Scorilas, A. G. Papavassiliou / *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51, №. 8. – P. 1563-1571.
35. Zhang, Y. Smad3 and Smad4 cooperate with c-Jun/c-Fos to mediate TGF- β -induced transcription/ Y. Zhang, X. H. Feng, R. Derynck // *Nature*. – 1998. – Т. 394, №. 6696. – P. 909-913.
36. Kumar, V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease/ V Kumar, A. Abbas, J Aster [et al]. - Elsevier Health Sciences, 2014.
37. Shiozawa, S. Pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis/ S. Shiozawa, K. Tsumiyama, K. Yoshida [et al.] // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2011. – Vol. 59, №. 2. – P. 89-95.
38. Kwon, D. J. Suppression of iNOS and COX-2 expression by flavokawain A via blockade of NF- κ B and AP-1 activation in RAW 264.7 macrophages/ D. J. Kwon, S. M. Ju, G. S. Youn [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 479-486.
39. Yoshida, R. Forced expression of stabilized c-Fos in dendritic cells reduces cytokine production and immune responses in vivo/ R. Yoshida, M. Suzuki, R Sakaguchi [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2012. – Vol. 423, №. 2. – P. 247-252.
40. Senba, E. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat/ E. Senba, T. Ueyama // *Neuroscience research*. – 1997. – Vol. 29, №. 3. – P. 183-207.

Получена: 10.08.2016

Received: 10.08.2016