

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ТРАНСКРИПТОМА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ С НОРМАЛЬНЫМ И МУТАНТНЫМ ГЕНОМ TP53

© 2013 Ю.В. Саенко, М.А. Семенова, Д.А. Викторов, А.В. Мاستиленко, В.А. Остаточников, Е.С. Глущенко, А.В. Антонова, И.В. Живодерников, В.П. Свеколкин, П.В. Белогубов

Ульяновский государственный университет

Поступила в редакцию 21.06.2013

Целью настоящей работы стал поиск кластеров генов, скоординированная экспрессия которых, повторяет динамику изменения внутриклеточной концентрации АФК после радиационного облучения в раковых клетках с мутантным и нормальным геном TP53. Выявлено, что экспрессия гена FOS зависит от внутриклеточной концентрации АФК в облученных клетках. В TP53 мутантных клетках происходит увеличение экспрессии гена FOS сопровождающееся увеличением экспрессии гена GDF15, продукт которого, белок ростовой фактор дифференциации-15 является репрессором белка c-FOS, тогда как в клетках с геном TP53 дикого типа экспрессия гена GDF15 не зависит от внутриклеточной концентрации АФК и не скоординирована с экспрессией гена FOS.

Ключевые слова: активные формы кислорода, ген TP53, ген FOS, ген GDF15, повреждение ДНК, транскриптом, апоптоз, рентгеновское излучение.

Активные формы кислорода являются одним из основных повреждающих факторов, возникающих при радиационном воздействии на клетку. АФК возникают в результате радиолитического разложения воды и являются продуктом непосредственного взаимодействия ионизирующего излучения с водой [7]. К ним относят короткоживущие радикалы - гидроксильный радикал и супероксид анион радикал, а также перекись водорода. Из трех представителей АФК, только гидроксильный радикал является непосредственным продуктом радиолитического разложения воды [5]. Супероксид анион радикал и перекись водорода являются вторичными АФК. Они генерируются в результате протекания цепных радикальных реакций иницируемых гидро-

кисильным радикалом АФК могут выступать в качестве повреждающих агентов и инициировать клеточное повреждение и смерть. Клеточная смерть может наступать непосредственно в результате гиперпродукции АФК, что связано со инициированием свободно-радикальных реакций в мембранах и их разрушении [5]. В этом случае клеточная смерть реализуется через механизм некроза. При более низких значениях концентрации АФК на первое место выходит гибель клетки в результате запуска апоптоза. Апоптоз относится к типу активной клеточной смерти и требует энергетического обеспечения. Индукция апоптоза, в ряде случаев, связана с невозможностью репарации возникших повреждений ДНК, которые могут возникать после радиационного воздействия в присутствии АФК. Облучение клеток радиацией ведёт к разнообразным повреждениям ДНК, к которым относятся: повреждение азотистых оснований, одно- и двуцепочечные разрывы цепей ДНК, образование ковалентных сшивок между азотистыми основаниями ДНК и между ДНК и белками [12].

Механизмы индукции апоптоза вследствие повреждения ДНК связаны с изменением экспрессии большого числа генов и является скоординированным клеточным ответом, ключевую роль в котором играет белок p53. P53 способен вызвать апоптоз клеток в ответ на повреждение ДНК [6]. Генетический анализ опухолевых клеток человека продемонстрировал ключевую роль p53 в подавлении онкологических процессов. Больше половины опухолей человека, из всего широкого спектра типов, несут мутации p53

Саенко Юрий Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: saenkoYV@yandex.ru

Семенова Марина Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: morskaya-21@yandex.ru

Викторов Денис Александрович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

Мастиленко Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

Остаточников Владимир Александрович, младший научный сотрудник, аспирант.

Глущенко Евгения Сергеевна, младший научный сотрудник, аспирант. E-mail: tellow1114@rambler.ru

Антонова Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник.

Живодерников Иван Владимирович, стажер-исследователь, студент 4 курса специальности «Биология».

Свеколкин Виктор Павлович, стажер-исследователь, студент 3 курса специальности «Биология».

Белогубов Павел Васильевич, студент 3 курса специальности «Лечебное дело».

(TP53), а наследование мутантного гена TP53 делает его носителей предрасположенными к онкологическому синдрому Ли-Фраумени [8]. Мутация гена TP53 затрагивает целый кластер других генов, экспрессия которых зависит от белка p53. Например, запуск p53-зависимого апоптоза связан с индукцией транскрипции компонентов как внешнего и внутреннего механизма клеточной смерти включая такие белки как, BAX, FAS, NOXA и PUMA [10]. Известно, что мутации гена TP53 приводят к существенным изменениям в механизме клеточного ответа на стрессовые воздействия, в частности, на радиационно-индуцированное увеличение внутриклеточной концентрации АФК. Опухоли с мутантным геном TP53 обладают высокой радиорезистентностью и способностью к метастазированию, что, как полагают, связано с их генетической нестабильностью [13]. Результатом мутации гена TP53 может стать разрушение нормальных и возникновение новых сетей экспрессирующихся генов возникновение новых белковых взаимодействия приводящих к возникновению радиорезистентности. Целью настоящей работы стал поиск кластеров генов скоординированная экспрессия генов которых повторяет динамику изменения внутриклеточной концентрации АФК после радиационного облучения в раковых клетках с мутантным и нормальным по геном TP53.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали клеточные линии: 1) клеточная линия костномозговой лейкемии K562 (мутантная по гену TP5); 2) клеточная линия рака кишечника HCT-116 p53^{-/-} (мутантная по гену TP53); 4) клеточная линия рака кишечника HCT-116 p53^{+/+} (гены TP53 дикого типа); . Клетки культивировали при 37 ° C, во влажной атмосфере содержащей 5% CO₂. Для культивирования использовали среду RPMI-1649 или DMEM содержащей L-глутамин, 12% фетальной коровьей сыворотки и 50 мкг/мл гентамицина. Клетки облучали рентгеновским излучением генерируемым терапевтическим акселератором Clinac 600 при комнатной температуре в дозах 4 Гр однократно. Мощность дозы составляла 0,03 Гр/с, при фокусном расстоянии 104 см. Высота водяного столба над клетками составляла 1см. Клетки облучались в 24 луночных планшетах (объём лунки 2,5 мл.).

Внутриклеточную концентрацию активных форм кислорода определяли с использованием 22,72 – дихлородигидрофлуоресцеин диацетата (DCFH-DA). Это вещество быстро проникает в цитоплазму и взаимодействуя с АФК окисляется до флуоресцирующего дихлорфлуоресцеина [9].

DCFH-DA добавляли в среду с клетками в конечной концентрации 30 мкМ за 30 мин до анализа и держали в CO₂-инкубаторе при 37°C в темноте. После инкубации среду удаляли, добавляли равный объём фосфатного буферного раствора pH 7,4 и оставляли на льду на 15 минут в темноте. Интенсивность флуоресценции дихлорфлуоресцеина измеряли с использованием проточного цитометра Becton Dickinson FACS Canto (лазер 488 нм, LP зеркало – 503, ВР фильтр – 530/30). Параметры оксидативного стресса через 30 минут, 1,4,8,12,24,48 часов. Все эксперименты и определения параметров были выполнены как минимум с трёхкратным повторением. Результаты выражались как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD). Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента для парных переменных. Различия между группами считали достоверными при p < 0,05.

Профили экспрессии генов изучались с использованием гибридизационных ДНК-микроматриц высокой плотности серии HGU133A (Human Genome U133A) фирмы Affymetrix (Санта-Клара, Калифорния, США) через 15 мин, 12 и 24 часа после радиационного воздействия. РНК выделялось с использованием набора RNeasy Mini (Qiagen, США). Качество выделенной РНК оценивалось по целостности 18S и 28S рибосомальной РНК с использованием с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. Библиотеку клонированных ДНК готовилась с использованием набора GeneChip Expression 3'-Amplification One-Cycle cDNA Synthesis Kit (Affymetrix). Мечение биотином антисмысловых библиотек клонированных РНК и очистка проводилась с использованием набора GeneChip Expression 3'-Amplification Reagents for IVT Labeling (Affymetrix. Матрица окрашивалась стрептовидин-фикоэритрином и сканировалась на сканере GeneAtlas System (Affymetrix, Санта-Клара, Калифорния, США) [3]. Обработка данных полученных после сканирования ДНК-микроматриц проводилась с использованием алгоритмов MAS5. Статистическая обработка данные экспрессии генов выполнялась с использованием программного пакета SAM (<http://stat.stanford.edu/~tibs/SAM/>). Сравнительный анализ существующих взаимодействий среди белков выполнялся при помощи программы STRING 9.0 (доступна по адресу: - <http://string-db.org>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены данные отражающие внутриклеточную концентрацию АФК в клетках K562, HCT-116 p53^{+/+} и HCT-116 p53^{-/-} после

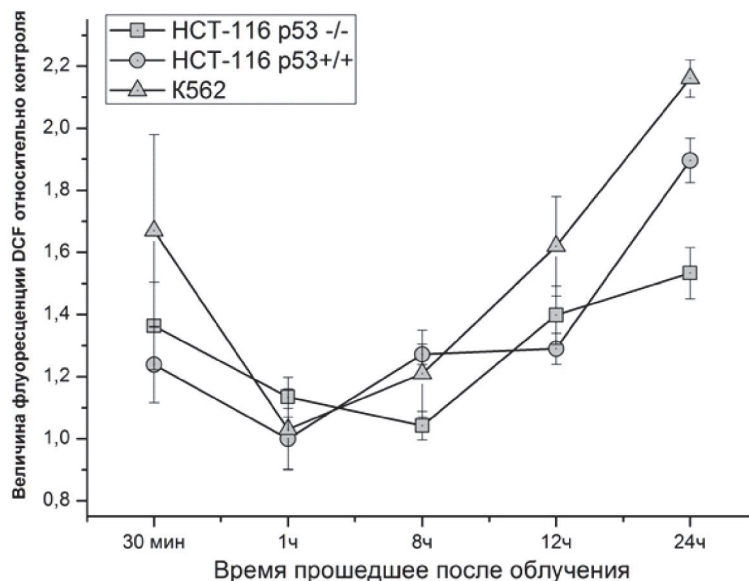


Рис. 1. Динамика изменения активных форм кислорода после облучения клеток линии HCT-116 p53^{-/-}, HCT-116 p53^{+/+} и K562 рентгеновским излучением в дозе 4. Данные представлены как отношение величины флуоресценции DCFH-DA в клетках, подвергшихся рентгеновскому облучению к контрольной группе

облучения в дозе 4 Гр. Как видно, концентрация АФК и имеет два максимума. Первый максимум наблюдается через 30 мин после облучения. В этот момент времени концентрация АФК выше в облученных клетках в 1,36, 1,23 и 1,67 раза в клетках линий HCT-116 p53^{-/-}, HCT-116 p53^{+/+} и K562 соответственно по сравнению с контрольными клетками. При определении концентрации АФК через 1 час после облучения, оказалось, что она практически не отличается от таковой в контрольных клетках. Через 8 часов после облучения концентрация АФК в была в 1,1 - 1,4 раза больше чем в клетках контрольной группы. Далее, мы наблюдали рост концентрации АФК. Через 24 часа после облучения мы наблюдали второй максимум внутриклеточной концентрации АФК, который превосходил по своим значениям первый максимум, наблюдавшейся через 30 минут после облучения во всех клеточных линиях. При облучении клеток Радиационно-индуцированная генерация АФК в клетках с нормальным и мутантным геном TP53 имеет схожую динамику дозой в 4 Грея концентрация АФК в 1,53, 1,89 и 2,16 раза превосходила аналогичный параметр клеток не подвергавшихся облучению. Дальнейший мониторинг концентрации АФК в культурах клеток подвергшихся облучению нами был признан нецелесообразным в связи со старением среды и накоплением большого количества погибших клеток, что препятствовало точному определению концентрации АФК в клеточных культурах старше 24 часов. Таким образом, в результате выполненных экспериментов по изучению динамики изменения внутриклеточной

концентрации АФК выявлено, что радиационно-индуцированная генерация АФК в клетках с нормальным и мутантным геном TP53 имеет схожую динамику.

На рис. 2 показана диаграмма Венна, отражающая количество генов динамика экспрессии которых, повторяет динамику изменения внутриклеточной концентрации АФК в клетках HCT-116 p53^{-/-}, HCT-116 p53^{+/+} и K562 после однократного облучения в дозе 4Гр. Профили экспрессии генов анализировались через 30 мин, 1, 12 и 24 часа после облучения. Нами были проана-

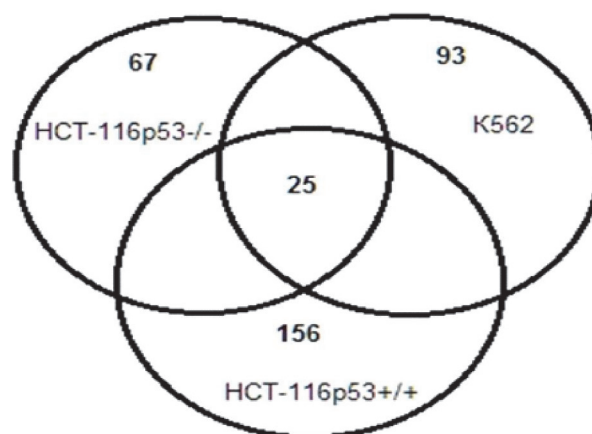


Рис. 2. Диаграмма Венна. В клетках линий HCT-116 p53^{-/-}, HCT-116 p53^{+/+} и K562 экспрессия 67, 93 и 156 генов, соответственно изменяется синхронно с изменением концентрации АФК. Из этого множества 25 генов являются общими для HCT-116 p53^{-/-}, HCT-116 p53^{+/+} и K562

лизированы три массива данных для клеточных линий K562, НСТ-116-p53+/+ и НСТ-116-p53/- - из которых были выделены гены, экспрессия которых соответствует динамике изменения внутриклеточной концентрации АФК. Результатом нашего отбора является массив данных, который содержит названия генов экспрессия которых повторяет динамику изменения концентрации АФК после облучения. Для анализа были введены следующие условия отбора: волнообразное поведение по схеме 1) +15% возрастание по отношению к контрольным значениям в точке 30 минут после облучения; 2) -10% убывание значений экспрессии гена в точке 1 час по отношению к предыдущему значению экспрессии гена в точке 30 мин; 3) +10 % возрастание экспрессии гена в точке 12 часов по отношению предыдущему значению экспрессии гена в точке 1 час; 4) +10 % возрастание экспрессии гена в точке 24 часа по отношению предыдущему значению экспрессии гена в точке 12 часов;

В результате мы получили перечень генов, которые удовлетворяли условиям отбора. В клетках линий НСТ-116 p53-/-, НСТ-116 p53+/+ и K562 было обнаружено изменение экспрессии 67, 93 156 генов, соответственно, синхронизированных с изменением концентрации АФК (рис. 2). Анализ выявил 25 генов характерных для всех клеточных линий. Экспрессии остальных генов была характерна только для определенной клеточной линии.

При помощи программы STRING 9. был проведен сравнительный анализ существующих взаимодействий среди белков, экспрессия генов которых повторяет динамику изменения АФК после радиационного облучения в клетках мутантных (клетках линий НСТ-116 p53-/- и K562) и

нормальных по гену TP53 (НСТ-116 p53+/+). На рис. 3 представлена схема взаимодействий сигнальных белковых молекул в нормальных и мутантных по гену TP53 (выделено серым цветом) клетках. Как видно из рисунка, белки, кодируемые генами, экспрессия которых зависит от уровня АФК, после радиационного облучения, могут формировать несколько связанных между сигнальных каскадов. Как видно из рисунка 3 во всех изученных клеточных линиях K562, НСТ-116-p53+/+ и НСТ-116-p53-/- существует каскад белков кодируемых генами *PTPRE* (protein tyrosine phosphatase, receptor type), *EIF2S3* (eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 3 gamma, 52kDa), *MAPK3* (митоген-активируемая протеин-киназа 3), *FOS* (прото-онкоген c-Fos) и *RGS2* (G0/G1 switch regulatory protein). В клетках линий НСТ-116 p53-/- и K562, содержащих мутантный ген *TP53*, дополнительно появляются три белковых сигнальных каскада: 1) *RUNX1T1* (runt-related transcription factor, *BCL6* (B-cell CLL/lymphoma), *MXI1* (MAX interacting protein); 2) *BHLHE40* (basic helix-loop-helix family, member e40), *ACSL1* (acyl-CoA synthetase long-chain family member), *DHRS7* (dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7); 3) *GDF15* (ростовой фактор дифференциации 15), *KDM5B* (лизин(K) специфическая деметилаза 5B).

В результате исследования нами установлено, что радиационно-индуцированная генерация АФК в клетках с нормальным и мутантным геном TP53 имеет схожую динамику (рис. 1). После анализа транскриптома клеток линий НСТ-116 p53-/-, НСТ-116 p53+/+ и K562, были выявлены гены, экспрессия которых соответствует динамике изменения внутриклеточной концент-

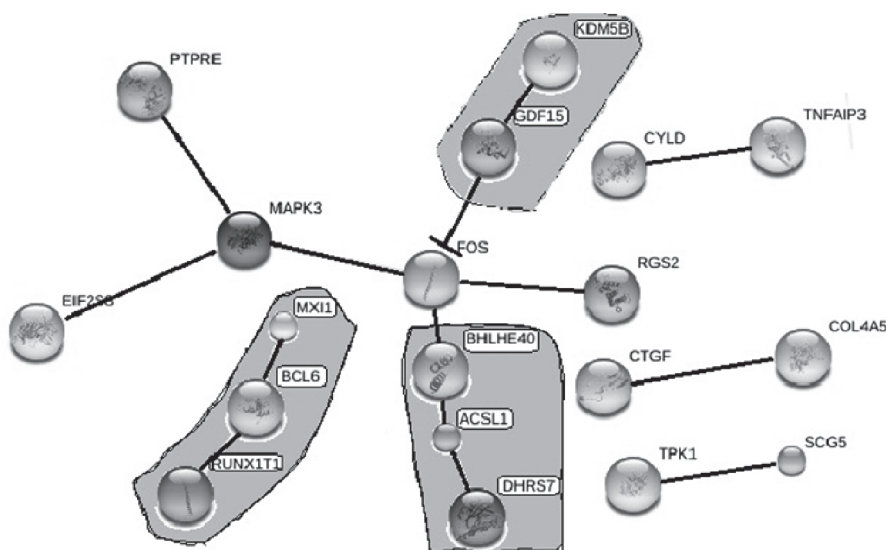


Рис. 3. Схема взаимодействия белков- продуктов генов, экспрессия которых повторяет динамику изменения АФК после радиационного облучения клеток линий НСТ-116 p53-/-, НСТ-116 p53+/+ и K562.

Белковые взаимодействия, характерные только для TP53 мутантных раковых клеток, выделены серым цветом

рации АФК (рис.2). После проведения сравнительного анализа существующих взаимодействий среди белков, экспрессия генов которых повторяет динамику изменения АФК после радиационного облучения нами были выявлены несколько белковых каскадов характерных как для всех изученных клеточных линий, так и для линий различных по статусу гена TP53 (рис. 3). По нашему мнению, наиболее важным из найденных белковых каскадов, активность которых соответствует изменению концентрации АФК в облученных клетках, является сигнальный каскад с белком FOS. Этот белок является ключевым в ряде функций связанных с пролиферацией, апоптозом, а также участвует в регуляции клеточного метаболизма на различных уровнях. Белок c-Fos выполняет функции проапоптотического агента, подавляя синтез антиапоптотической молекулы c-FLIP(L) (ген *CFLAR*). c-Fos связывает промотором c-FLIP(L) и подавляет его транскрипционную активность, при этом снижает уровни мРНК и белка c-FLIP(L). Таким образом, c-Fos является ключевым регулятором гена c-FLIP(L), и активация c-Fos определяет, будут ли раковые клетки подвергаться TRAIL-индуцированному апоптозу или нет. Апоптоз-индуцирующей лиганд связанный с фактор некроза опухолей TRAIL/Апо-2L индуцирует апоптоз в раковых клетках [15]. В нормальных клетках активация рецептора TRAIL не вызывает апоптоза. Многие виды рака, чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу, и в связи с этим в настоящее время ведутся работы над созданием агонистических антител к рецептору (Human agonistic anti-TRAIL receptor antibodies, HGS-ETR1 and HGS-ETR2) [14]. Однако, существует много типов раковых опухолей не чувствительных к TRAIL-индуцированному апоптозу [4]. В TP53 мутантных клетках экспрессия гена c-FOS подавляется в результате активации сигнального каскада GDF15 (ростовой фактор дифференциации 15) - KDM5B (лизин(К) специфическая деметилаза), которые оказывает ингибирующее действие на белок FOS [2]. Подавление экспрессии гена FOS связано с внутриклеточной концентрацией свободно-радикальных молекул, с увеличением концентрации экспрессия гена FOS увеличивается, а при уменьшении концентрации АФК, снижается. Основным супрессором гена FOS считается белок GDF15, который ранее был уже предложен в качестве кандидата на роль маркера радиорезистентных клеток, кроме этого GDF-15 является важным медиатором активирующимся в ответ на повреждение ДНК и оказывающим влияние на транскрипцию гена TP53 [1]. Сверх экспрессия GDF-15 приводит к индукции p21 и увеличение времени задержки клеточного

цикла в фазе G1 и апоптозу [11]. На основании анализа литературных данных видно, что ген *GDF15* выполняет цитопротективные функции. Увеличение уровней мРНК *GDF15* в TP53 мутантных клетках в наших экспериментах, также подтверждает ранее обозначенную роль этого гена в процессах клеточной гибели.

Таким образом, анализ динамики транскриптома в процессе развития радиационно-индуцированного оксидативного стресса в раковых клетках с нормальным и мутантным геном TP53 продемонстрировал, что экспрессия гена *FOS* зависит от внутриклеточной концентрации АФК в облученных клетках. В TP53 мутантных клетках происходит увеличение экспрессии гена *FOS* сопровождающееся увеличением экспрессии гена *GDF15*, продукт которого, белок ростовой фактор дифференциации-15 является репрессором белка c-FOS, тогда как в клетках с геном TP53 дикого типа экспрессия гена *GDF15* не зависит от внутриклеточной концентрации. Этот механизм можно предложить в качестве одного из объяснения радиорезистентности TP53 мутантных опухолей.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы» ГК № 14.512.11.0058.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Differentially expressed genes in radioresistant nasopharyngeal cancer cells: gp96 and GDF15 // *J. T.-C. Chang, S.-H. Chan Lin, T.-Y. Lin, H.-M. Wang, C.-T. Liao, T.-H. Wang, L.-Y. Lee, A.-J. Cheng* // *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol.6, P.2271-2279
2. Wild-type p53 attenuates cancer cell motility by inducing growth differentiation factor-15 expression // *J.C. Cheng, H.M. Chang, P.C. Leung* // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152, № 8. P.987-995
3. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion // *H.A. Collier, C. Grandori, P. Tamayo, T. Colbert, E.S. Lander, R.N. Eisenman, T.R. Golub* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2000, Vol.97, № 7. P.3260-3265.
4. French L.E. Tschopp J. The TRAIL to selective tumor death // *Nat. Med.* 1999, Vol.5, № 2. P.146-147.
5. Jones, D.P. Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008. Vol.295. P.849-868.
6. Selective activation of p53-mediated tumour suppression in high-grade tumours // *M.R. Junttila, A.N. Karnezis, D. Garcia, F. Madriles, R.M. Kortlever, F. Rostker, L. Brown Swigart, D.M. Pham, Y. Seo, G.I. Evan, C.P. Martins* // *Nature.* 2010, 468(7323), p.567-71.
7. Le Caer S. Water Radiolysis: Influence of Oxide Surfaces on H₂O₂ Production under Ionizing Radiation //

- Water. 2011. Vol. 3. P. 235-253
8. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use / *M. Olivier, M. Hollstein, P. Hainaut* // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010, Vol. 2, № 1. Pa001008
 9. Characterization of 2',7'-dichlorofluorescein fluorescence in dissociated mammalian brain neurons: estimation on intracellular content of hydrogen peroxide / *Y. Oyama, A. Hayashi, T. Ueha, K. Maekawa* // Brain Res. 1994. Vol. 635, № 1-2. P.113-117.
 10. Transcriptional control of human p53-regulated genes / *T. Riley, E. Sontag, P. Chen, A. Levine* // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008. Vol.9, № 5. P.402-412.
 11. Growth Differentiation Factor-15 Prevents Low Potassium-induced Cell Death of Cerebellar Granule Neurons by Differential Regulation of Akt and ERK Pathways / *S. Subramaniam, J. Strelau, K. Unsicker* // J. Biol. Chem. 2003. Vol.278, № 11. P. 8904-8912
 12. *Wardman P.* The importance of radiation chemistry to radiation and free radical biology // The British Journal of Radiology. 2009, Vol. 82. P. 89–104.
 13. ATM, ATR and DNA-PK: initiators of the cellular genotoxic stress responses / *J.Y. Yang, H.E. Hamrick, P.J. Duerksen-Hughes* // Carcinogenesis. 2003. Vol.24, № 10. P. 1571-1580.
 14. Lexatumumab (TRAIL-receptor 2 mAb) induces expression of DR5 and promotes apoptosis in primary and metastatic renal cell carcinoma in a mouse orthotopic model / *L. Zhang, X. Zhang, G.W. Barrisford, A.F. Olumi* // Cancer Lett. 2007, Vol.251, № 1. P.146-157.
 15. C-Fos as a Proapoptotic Agent in TRAIL-Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells / *X. Zhang, L. Zhang, H. Yang, X. Huang, H. Otu, T. A. Libermanm, W.C. Wolf, R. Khosravi-Far, A.F. Olumi* // Cancer Research. 2007. Vol. 67, № 19. P. 9425-9434.

GENE EXPRESSION SIGNATURE OF RADIATION-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN CANCER CELLS WITH NORMAL AND DEFECTIVE TP53 GENE

© 2013 Y.V. Saenko, M.A. Semenovs, D.A. Viktorov, A.V. Mastilenko, V.A. Ostatochnikov, E.S. Gluschenko, A.B. Antonova, I.V. Zhivodernikov, V.P. Svekolkina, P.V. Belogubov

Ulyanovsk State University

The aim of the present work was to find clusters of genes whose expression is repeating the radiation-induced ROS dynamics in cancer cells with mutant and normal gene TP53. It was revealed that the expression of the gene FOS depends on the intracellular concentration of ROS in irradiated cells. In TP53 mutant cells increased in FOS gene expression is accompanied by increased in GDF15 expression, whose product, protein growth differentiation factor-15 is a repressor of the FOS protein. In cells with wild-type TP53 gene the expression of GDF15 doesn't depend from the intracellular concentration of ROS and doesn't coordinate with the expression of the FOS gene.

Keywords: apoptosis, TP53 gene, FOS gene, GDF15 gene, DNA damage, gene expression, transcriptome, cancer, radiation.

Yuriy Saenko, Candidate of Biology, Senior Research Fellow.

E-mail: saenkoyv@yandex.ru

Marina Semenova, Candidate of Biology, Senior Research

Fellow. E-mail: morskaya-21@yandex.ru

Denis Viktorov, Candidate of Biology, Senior Research Fellow.

E-mail: viktorov_da@mail.ru

Andrey Mastilenko, Candidate of Biology, Senior Research

Fellow. E-mail: mav0608@yandex.ru

Vladimir Ostatochnikov, Graduate Student, Associate Research

Fellow

Eugenia Glushchenko, Graduate Student, Associate Research

Fellow. E-mail: mellow1114@rambler.ru

Anastasia Antonova, Associate Research Fellow.

Ivan Zhivodernikov, Student.

Viktor Svekolkina, Student.

Pavel Belogubov, Student.