

МССМВ 2025

Сборник тезисов

12-й Московской
конференции по
вычислительной
молекулярной биологии
(МССМВ)



2. X. Li, XD. Fu (2019) Chromatin-associated RNAs as facilitators of functional genomic interactions. Nat Rev Genet 20: 503–519.

Транскрипционный фактор Nrf2 и эволюция защитных систем клетки: Вариабельность структуры и числа элементов антиоксидантного ответа (ARE)

К.В. Гордеев¹, А.А. Коковихина², Г.А. Шиловский³

*¹Кубанский государственный медицинский университет
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия,
350063, Краснодар, Митрофана Седина, 4,
gordeev.kirill.loremipsum@gmail.com*

*²Ижевский государственный технический университет имени
М.Т. Калашикова, Россия, 426069, Ижевск, Студенческая ул., 7*

*³Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова, Россия, 119992, Москва, Ленинские горы, д. 1*

Motivation and Aim: Транскрипционный фактор Nrf2 участвует в различных клеточных процессах, таких как реакция на окислительный стресс, митохондриальное дыхание, покой стволовых клеток, трансляция мРНК, аутофагия и ответ на несвернутые белки [1]. Lewis и соавт. [2] предполагают, что те виды, которые проявляют высокую конститутивную активность Nrf2, быстрее реагируют на окислительный стресс, что позволяет достигать более высокой продолжительности здоровой жизни. Nrf2 занимает центральное место в сложной регуляторной сети, существенно варьирует в зависимости от клеточного типа, а также в зависимости от различных стимулов, распознавания элемента антиоксидантного ответа (antioxidant response element, ARE), наличия партнеров по связыванию, конкуренции с другими активаторами и репрессорами [1]. В частности, Nrf2 индуцирует

экспрессию антиоксидантных ферментов II фазы, которые нейтрализуют активные формы кислорода и тем самым обеспечивают защиту клетки от повреждений, вызванных окислительным стрессом. ARE, представляя собой цис-регуляторные элементы, локализованные в промоторных участках генов-мишеней транскрипционного фактора Nrf2, играют ключевую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клетки. Цис-регуляторным элементом ARE служит участок, содержащий последовательность нуклеотидов 5'-A/GTGAC/TnnnGCA/G-3' («ядро») [3]. Разнообразие в последовательностях ARE не только обеспечивает регуляторную селективность разнообразных ТФ, но также обуславливает функциональную сложность пути Keap1 / Nrf2 / ARE. [4]. Все ARE могут быть разделены на четыре структурно-функциональных класса на основании различий в нуклеотидной последовательности [4]. Изучение различий ARE-содержащих последовательностей помогает понять различия в уровне экспрессии генов-мишеней Nrf2 в разных клеточных типах у разных видов.

Methods and Algorithms: Выравнивание последовательностей проводили с помощью MAFFT. Сравнивали количество и нуклеотидную последовательность четырех типов функциональных последовательностей ARE у 25 видов позвоночных, включая человека (*Homo sapiens*) и ряда модельных видов (мышь *Mus musculus*, крысы *Rattus norvegicus* и данио *Danio rerio*), а также голого землекопа (*Heterocephalus glaber*).

Results: Нами предложен новый подход идентификации и анализа ARE. В результате обширного биоинформатического исследования промоторных последовательностей конкретных генов-мишеней Nrf2 были идентифицированы функциональные последовательности ARE у 25 видов позвоночных, принадлежащих к 18 отрядам. Вариабельность по меньшей мере трех из четырех видов последовательности ARE различается в разных отрядах позвоночных.

Conclusion: Считается, что гены, промоторы которых содержат последовательности ARE первого и второго классов, в ответ на

активацию Nrf2 отвечают большей степенью индукции и находятся под меньшим негативным контролем других транскрипционных факторов семейства bZip. Гены с ARE первого и третьего классов, в силу содержания последовательности TRE, отвечают также на активацию транскрипционного фактора AP-1 [4]. Таким образом, вариабельность нуклеотидной последовательности ARE, а также тот факт, что некоторые гены (например, ген гемоксигеназы человека и грызунов) содержат в промоторах несколько последовательностей ARE, относящихся к разным классам, делает возможной тонкую и гибкую регуляцию экспрессии подконтрольных генов в ответ на стрессовые воздействия. Исследование выполнено за счет Госзадания, биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

1. Tonelli C., Chio I.I.C, Tuveson D.A. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid. Redox Signal.* 2018;29(17): 1727-1745. doi 10.1089/ars.2017.7342.
2. Lewis K.N., Wason E., Edrey Y.H., Kristan D.M., Nevo E., Buffenstein R. Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112(12):3722-3727. doi 10.1073/pnas.1417566112.
3. Wasserman W.W., Fahl W.E. Functional antioxidant responsive elements. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94(10):5361-5366. doi 10.1073/pnas.94.10.5361.
4. Hayes J.D., McMahon M., Chowdhry S., Dinkova-Kostova A.T. Cancer chemoprevention mechanisms mediated through the Keap1-Nrf2 pathway. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13(11):1713-1748. doi 10.1089/ars.2010.3221.