

Анализ изоформ и посттрансляционных модификаций p53**Научный руководитель – Буник Виктория Ивановна***Завилейский Лев Георгиевич**Студент (специалист)*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*E-mail: zavileyskiylev@mail.ru*

p53 - ключевой противораковый белок и основной координатор событий в клетке, подвергнутой стрессу. В зависимости от природы стресса и типа клеток p53 запускает различные пути ответа. На сегодняшний день для человека и других животных известно несколько изоформ p53, образующихся путем альтернативного сплайсинга и/или с использованием альтернативных промоторов. p53 также интенсивно подвергается посттрансляционным модификациям (ПТМ), таким как фосфорилирование, ацетилирование, убиквитилирование. Описанные посттранскрипционные и посттрансляционные модификации могут вносить вклад в разнообразие опосредованных p53 ответов клетки на стресс. В связи с этим целью данной работы было проанализировать структурные отличия изоформ p53, определить консервативность позиций, по которым происходят ПТМ, и найти паттерны экспрессии изоформ в тканях, которые могут обуславливать тканеспецифичное действие p53.

Последовательности изоформ получены из баз данных trEMBL и Refseq, информация о ПТМ - из базы данных Phosphosite. Выравнивание последовательностей выполнено программой Muscle в Jalview. Соответствие между идентификаторами Refseq и EMBL определено по базе данных Uniprot, соответствие между идентификаторами EMBL и идентификаторами транскриптов при поиске данных RNA-seq - по базе данных Ensembl. Уровни экспрессии изоформ p53 найдены в базе данных GTex по данным RNA-Seq.

Поиск изоформ p53 в базах данных позволил идентифицировать 16 последовательностей данного белка у человека, 4 у мыши и 2 у крысы (*r. norvegicus*). 8 человеческих, 4 мышинных и 2 крысиных изоформы найдены в Swissprot на страницах канонических форм для каждого вида в разделе sequences, еще 8 человеческих изоформ и одна последовательность крысы другого вида (*r. rattus*) получены в Refseq. Белковые последовательности для каждого вида являются производными транскриптов одного гена. Найденные последовательности были выравнены, на выравнивании были отмечены позиции, по которым происходят распространенные ПТМ. Согласно полученным данным, наиболее консервативным оказывается ДНК-связывающий домен, но ПТМ сосредоточены в менее консервативных областях трансактивационного домена на N-конце и регуляторного C-концевого домена. Модифицируемые позиции являются более консервативными по сравнению со своим окружением. Продукты альтернативного сплайсинга p53 или последовательности, синтезированные с альтернативного промотора, укорочены на N-конце и/или имеют укороченную альтернативную последовательность C-конца и, следовательно, в этих областях часть ПТМ канонической формы отсутствует, либо возможны иные ПТМ. Уровень экспрессии человеческих изоформ гораздо ниже по сравнению с канонической формой p53. Тем не менее, для некоторых тканей часть неканонических изоформ экспрессируется на уровне, сравнимом с экспрессией канонической формы. Тканеспецифические комбинации изоформ p53 представлены ниже:

a, j, d, g - почки

a, j, d - печень

a, i, b - кожа

a, i, b, d, A0A0U1RQC9 - селезенка, тонкий кишечник

a, A0A0U1RQC9, g - яичники, матка

a, A0A0U1RQC9, I, b - маточные трубы, мочевой пузырь, грудь, слюнные железы, подкожная жировая ткань

a, A0A0U1RQC9 - мужские половые органы, щитовидная железа, артерии, толстая кишка, пищевод, легкие

Другие изоформы не экспрессируются в достаточном для сравнения количестве.

Найденные паттерны во многом соответствуют данным литературы о действии р53 в разных тканях.

Полученные данные свидетельствуют о разнообразии и тканеспецифичности изоформ р53, получаемых при альтернативном сплайсинге или за счет синтеза с альтернативного промотера, причем такие изоформы р53 могут отличаться и на уровне ПТМ.

Работа поддержана грантом РФФ № 18-14-00116.