

УДК 57.052

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ОНКОСУПРЕССОРА p53

© 2024 г. А. А. Романова^{1,*}, Т. А. Григорьева¹, В. Г. Трибулович¹

¹ Научно-исследовательская лаборатория «Молекулярная фармакология» Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), Санкт-Петербург, 190013, Россия

* E-mail: angeliina.romanova@outlook.com

Поступила в редакцию 11.10.2024

После доработки 22.10.2024

Принята к публикации 23.10.2024

Транскрипционный фактор p53, кодируемый геном *TP53*, на протяжении нескольких десятилетий привлекает к себе интерес исследователей как ключевой онкосупрессорный белок человека. Опосредованное p53 подавление развития опухоли осуществляется за счет трансактивации его генов-мишеней, либо в результате прямого связывания p53 с белковыми мишенями, которые участвуют в регуляции различных клеточных процессов. В обзоре кратко обсуждаются механизмы, задействованные в регуляции активности p53 на белковом уровне – от олигомеризации, необходимой для реализации трансактивационных механизмов p53, до убиквитин-зависимого протеолиза, поддерживающего низкий уровень этого проапоптотического белка в нормальных клетках. Отмечены основные ферменты, участвующие в различных посттрансляционных модификациях, и эффекты, к которым они могут приводить. Рациональное вмешательство в эти пути на том или ином этапе может быть актуально как в исследовательских целях, так и в прикладном аспекте, в частности, для разработки противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: p53, посттрансляционные модификации (ПТМ), E3-убиквитинлигазы

DOI: 10.31857/S0041377124050028, **EDN:** DUXBQU

Белок p53, называемый «стражем генома», играет критическую роль в поддержании целостности ДНК отдельных клеток и предотвращении развития опухолей в многоклеточных организмах. Ключевыми функциями p53 в защите от онкогенеза являются регуляция клеточного цикла, активация механизмов репарации ДНК и запуск апоптоза в случае необратимого повреждения ДНК. Нарушение функционирования p53 связано с развитием различных типов опухолей, что подчеркивает его важность в сферах онкологии и клеточной биологии.

Как и другие белки, p53 подвергается различным посттрансляционным модификациям, которые играют значимую роль в его функционировании и регуляции активности. Эти модификации позволяют p53 адаптироваться к различным физиологическим условиям и обеспечивают его активацию в ответ на стрессовые сигналы. Можно отметить общие тенденции, отражающие роль белковых модификаций, например фосфорилирование

повышает транскрипционную активность p53, а убиквитинилирование может провоцировать протеолиз, однако вариативность этих модификаций в сочетании с большим количеством задействованных белков требует более глубокого понимания происходящих процессов.

С момента обнаружения белка и определения его роли в обеспечении стабильности генома постепенно расширялся спектр белков, идентифицированных как в качестве его ДНК- или белковых мишеней, так и в качестве ферментов и модификаторов, влияющих на его функционирование. Наибольший прикладной интерес вызывает лигаза MDM2, обеспечивающая убиквитинилирование белка, приводящее к подавлению трансактивационных механизмов, экспорту из ядра и протеолизу p53. Ингибирование белок-белкового взаимодействия p53–MDM2 считается привлекательной стратегией в разработке противоопухолевых агентов, и многие исследовательские группы сфокусированы на этом направлении (Шувалов и др., 2015; Bulatov et al., 2018; Fe-

dorova et al., 2018; Krasavin et al., 2018; Grigoreva et al., 2020). Однако известно уже более 20 E3-убиквитинлигаз, не считая ферменты, регулирующие другие посттрансляционные модификации и сборку активных олигомеров, связывающих ДНК, и каждый из них может оказаться полезен для решения тех или иных прикладных задач.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении сведений об основных посттрансляционных модификациях p53 и участвующих в них ферментах. Поскольку посттрансляционные модификации позволяют p53 динамично адаптироваться к изменениям условий, то их тонкая настройка может смещать баланс процессов клетки в ту или иную сторону, способствуя выживанию или гибели конкретных клеток. Понимание механизмов действия p53 и влияния посттрансляционных модификаций на регуляцию его активности имеет важное значение для разработки новых подходов к лечению не только рака, но и других заболеваний, таких как нейродегенеративные или метаболические расстройства.

ФУНКЦИИ P53

P53, кодируемый геном *TP53*, является ключевым онкосупрессором млекопитающих. Он выполняет функцию транскрипционного фактора и связывается непосредственно с промоторной областью ДНК-мишеней, реализуя

свою противоопухолевую активность. Этот белок играет существенную роль в регуляции различных клеточных процессов, таких как апоптоз, остановка клеточного цикла и репарация ДНК (рис. 1). Кроме того, ряд исследований продемонстрировал, что p53 также принимает участие в дифференцировке стволовых клеток, аутофагии, метаболических путях и ферроптозе (Чумаков, 2007; Hernandez et al., 2021; Wang et al., 2023).

Хотя p53 широко известен как активатор транскрипции генов (Fedorova et al., 2019), этот белок также влияет на клеточную судьбу путем прямого взаимодействия с белками. Так, индукция апоптоза может осуществляться за счет связывания p53 с антиапоптотическими белками семейства BCL-2 (BCL-XL и BCL-2), что приводит к высвобождению связанных с ними эффекторов клеточной гибели (BAX, BAK) (Moll et al., 2005).

В нормальных условиях p53 подвержен постоянному протеолизу в протеасомах, что обеспечивает его низкое содержание и активность, однако в условиях какого-либо стресса белок стабилизируется за счет различных посттрансляционных модификаций и накапливается в клетке, реализуя свою антионкогенную активность вплоть до индукции апоптотической гибели конкретной клетки.

Таким образом, основная роль p53 заключается в поддержании нормального функционирования отдельных клеток в многоклеточном

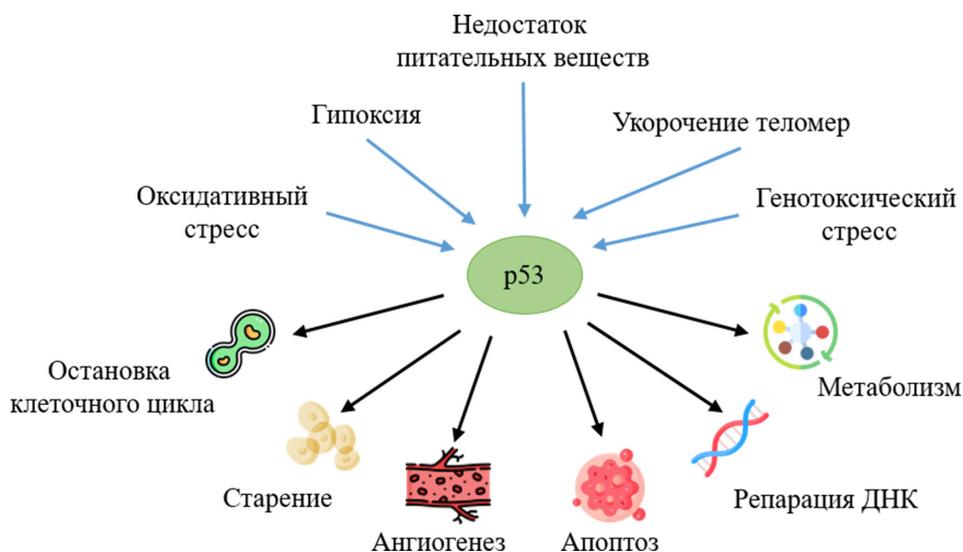


Рис. 1. Функции p53 в многоклеточном организме.

организме, в том числе в защите от передачи поврежденной ДНК в ходе деления и от приобретения абберантного фенотипа.

ОЛИГОМЕРИЗАЦИЯ P53 КАК СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ ЕГО АКТИВНОСТИ

Ген *TP53* состоит из 13 экзонов, 11 из которых участвуют в кодировании полноразмерного p53 (Duffy et al., 2022). Такой белок содержит 393 аминокислотных остатка, образующих 5 основных функциональных доменов: N-концевой (трансактиваационный, пролин-богатый, ДНК-связывающий, олигомеризационный) и регуляторный C-концевой. Каждый домен является мишенью для различных посттрансляционных модификаций, которые регулируют функции и определяют судьбу p53 (рис. 2).

Инициация транскрипции с разных промоторов, альтернативный сплайсинг интронов, инициация трансляции на разных кодонах, а также наличие внутреннего сайта входа в рибосому обеспечивают синтез различных вариантов изоформ белка. В результате использования кодонов, иницирующих альтернативную трансляцию из идентичных вариантов транскрипта, возникают дополнительные изоформы (Zhao, Sanjal, 2022). Транскрипты мРНК кодируют 12 различных изоформ: p53 (α /FL, β , γ), $\Delta 40$ p53 (α , β , γ), $\Delta 133$ p53 (α , β , γ) и $\Delta 160$ p53 (α , β , γ), которые можно разделить на 2 группы в зависимости от промотора, с которого иницируется транскрипция (P1 и P2) (Synoradzki et al., 2021). В первом случае белки содержат оба (p53) или только один ($\Delta 40$ p53) трансактиваационный субдомен, а во втором – лишены трансактиваационных субдоменов и части ДНК-связывающего домена ($\Delta 133$ p53, $\Delta 160$ p53) и, соответственно, являются транскрипционно неактивными (Kim,

Ap, 2016). Укороченные с C-конца изоформы β и γ , в свою очередь, теряют олигомеризационный и C-концевой домены в ходе альтернативного сплайсинга интрона 9 (Mehta et al., 2021).

Структурные различия между изоформами p53 опосредуют многообразие их функций. P53 реализуется как онкосупрессор за счет трансактиваационного и ДНК-связывающего доменов, которые позволяют белку взаимодействовать с p53-респонсивными элементами ДНК мишеней. Кроме того, трансактиваационный и C-концевой домены необходимы для негативной регуляции активности p53, осуществляемой различными E3-убиквитинлигазами. Пролинбогатый домен имеет большое значение для стабильности p53, в то время как олигомеризационный домен принимает участие в сборке функционально активного тетрамера (Bai, Zhu, 2006; Capuozzo et al., 2022). Перечисленные домены p53 часто подвергаются посттрансляционным модификациям, а соответствующие изоформы имеют наибольшую функциональную значимость. На ряде клеточных моделей показано, что p53-опосредованный клеточный ответ определяется балансом уровней экспрессии изоформ p53, при этом абберантная гиперэкспрессия каких-либо из них играет существенную роль в канцерогенезе (Асатурова, 2015; Mehta et al., 2021).

Для того, чтобы p53 мог выполнять свою роль транскрипционного фактора необходимо образование олигомеров, при этом связывание p53 с ДНК является высокоэффективным на уровне тетрамерного p53 и в меньшей степени димерного комплекса (Capuozzo et al., 2022). Олигомеризация p53 осуществляется за счет белок-белковых взаимодействий, регулируется посттрансляционными модификациями и зависит от концентрации p53 в клетке (Fischer

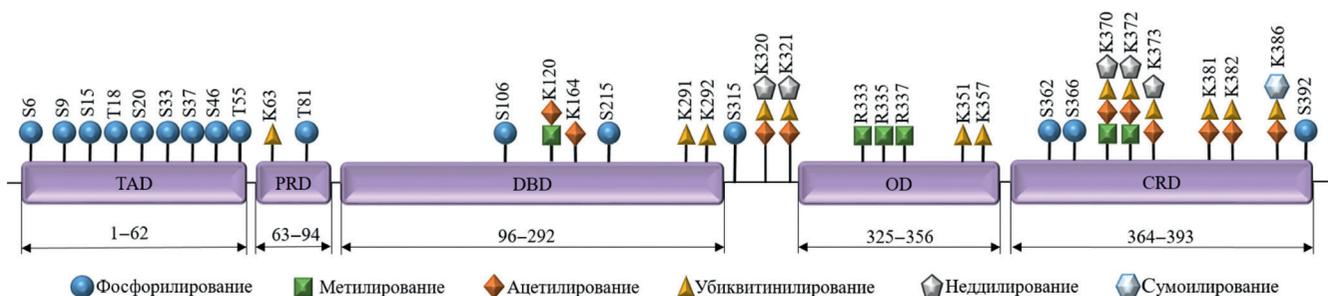


Рис. 2. Основные сайты посттрансляционных модификаций, показанные на доменной структуре полноразмерного p53 (p53 α /FLp53). TAD – трансактиваационный домен; PRD – пролинбогатый домен; DBD – ДНК-связывающий домен; OD – олигомеризационный домен; CRD – C-концевой регуляторный домен

et al., 2016). Образование димеров происходит котрансляционно на полисоме, тогда как тетрамеры образуются посттрансляционно (Joerger, Fersht, 2010).

Формирование димерных и тетрамерных комплексов молекул p53 обеспечивается наличием олигомеризационного домена (Bai et al., 2006), причем связывание других белков с этим доменом может модулировать олигомеризацию и влиять на стабильность p53, способствуя (MYBBP1A, BCCIP, 14-3-3, S100) или подавляя (RBEL1A, ARC, S100A4 и S100B) процесс тетрамеризации (Fischer et al., 2016; Gencel-Augusto, Lozano, 2020). Посттрансляционные модификации этого участка также участвуют в регуляции олигомеризации p53. Например, фосфорилирование p53 по S392 способствует тетрамеризации, а по S315, наоборот, противодействует стабилизирующему эффекту фосфорилирования в положении S392 (Kamada et al., 2016; Gencel-Augusto et al., 2020). Показано, что нитрование p53 по Y327 способствует олигомеризации и активации ДНК-связывающей способности p53, а окисление по M340 дестабилизирует тетрамер p53 (Yakovlev et al., 2010; Kamada et al., 2016; Gencel-Augusto et al., 2020).

Как димеры, так и тетрамеры p53 способны связываться с ДНК генов-мишеней, однако конформация димера увеличивает сродство p53 с ДНК примерно в 160 раз, а тетрамера – в 1000 раз по сравнению с мономером (Fischer et al., 2016; Gencel-Augusto et al., 2020). В нормальных условиях наблюдается значительное доминирование димеров p53, в то время как в случае клеточного стресса возрастает доля тетрамеров (Gaglia et al., 2013; Fischer et al., 2016). Важным функциональным различием между димером и тетрамером p53 является неспособность димера вызывать апоптоз (Fischer et al., 2016).

Наиболее активной конформацией p53 является гомотетрамер, состоящий из 4 одинаковых субъединиц p53 (Lubin et al., 2010). Различные изоформы и мутантные p53 могут формировать нестабильные или слабо стабильные гетеротетрамеры из различных гомодимеров и полностью подавлять или изменять транскрипционные функции p53 (Lang et al., 2014; Kamada et al., 2016). Мутанты p53 с дефектом олигомеризации конкурируют с p53

дикого типа за связывание с ДНК-мишенями, подавляя его канонические функции (Lang et al., 2014), а гетеротетрамеры, включающие мутантные и дикого типа p53 проявляют более слабое сродство к связыванию ДНК генов-мишеней, чем гомотетрамеры p53 (Vieler, Sanyal, 2018). Экспрессия изоформ p53, сохранивших олигомеризационный домен, совместно с полноценным p53α за счет формирования гетеротетрамеров также снижает гомотетрамеризацию и транскрипционную активность полноразмерного p53 (Horikawa et al., 2017; Steffens Reinhardt et al., 2022).

Помимо описанных выше, возможно формирование гетеротетрамеров, включающих в свой состав других представителей семейства p53 – высокоомологичных ему белков p63 и p73 (Chillemi et al., 2013). Гомодимеры p63 и p73 могут собираться в гетеротетрамер p63/p73, который будет более термодинамически стабильным, чем гомодимеры, однако структурное различие между доменами p53 и p63/p73 препятствует их стабильному взаимодействию (Osterburg, Dötsch, 2022). Сборка гетеротетрамеров между онкогенными (мутантные или изоформы p53, ΔNp63, ΔNp73) и антионкогенными членами семейства p53 (p53wt, TAp63 и TAp73) коррелирует с потерей онкосупрессорных функций p53 (Vlasic et al., 2022).

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ P53 КАК СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ ЕГО АКТИВНОСТИ

Посттрансляционные модификации p53 можно условно разделить на две группы: те, которые влияют на активность белка (например, фосфорилирование и ацетилирование) и те, которые модифицируют p53 для последующей деградации (убиквитинилирование). Посттрансляционные модификации могут происходить в различных участках белка, а для некоторых аминокислотных остатков возможно модифицирование различными химическими группами (см. рис. 2). Последствия посттрансляционных модификаций p53 зависят не только от сайта модификации, но и от наличия посттрансляционных модификаций иных сайтов одного и того же белка. Более того, исход для p53 (активация или подавление функций) будет сильно отличаться в зависимости от множества

различных условий даже в случае модификации по одному и тому же аминокислотному остатку (Liu et al., 2019).

Фосфорилирование p53. Одной из первых изученных посттрансляционных модификаций p53 является фосфорилирование, которое способствует стабилизации p53 и формированию белок-белковых взаимодействий (Wen, Wang, 2021). Так, в случае различных клеточных стрессов индуцируется сайт-специфичное фосфорилирование p53 с помощью ряда серин/треониновых протеинкиназ ATM/ATR, CHK1/CHK2, ДНК-зависимой протеинкиназы DNA-PK и др. (Reed, Quelle, 2014; Wen, Wang, 2021).

Фосфорилирование белка по S6, S9, S15, S20, S37, S106 и T18 приводит к активации p53-зависимых механизмов за счет высвобождения p53 из белок-белкового взаимодействия с E3-убиквитинлигазой MDM2, которое при нормальных условиях обеспечивает сдерживание проапоптотических функций p53. Фосфорилирование по S15, S33, S37, S46, S215, S392 и T81 модулирует трансактивационные механизмы p53, запуская транскрипцию генов-мишеней (Liu et al., 2019; Wen, Wang, 2021), а S392 также способствует митохондриальной транслокации p53 и транскрипционно-независимой активации апоптоза (Liu et al., 2019).

Фосфорилирование по S315, S362 и S366, напротив, является меткой для убиквитинлигазы и способствует убиквитин-зависимой протеасомной деградации p53 (Wen, Wang, 2021). Более того, некоторые аминокислотные остатки p53 подвергаются фосфорилированию в отсутствие стресса и, в случае, например T55, способствуют протеасомной деградации p53, обеспечивая поддержание белка в низких концентрациях в клетке (Liu et al., 2019). Интересно, что фосфорилирование p53 по T81 также может приводить к димеризации p53 с p73 для активации транскрипции генов-мишеней (Liu et al., 2019; Horvat et al., 2021).

Дефосфорилирование играет важную роль в регуляции p53, так как его длительная активация в неповрежденных клетках не позволяет восстанавливать нормальное функционирование клетки. Процесс дефосфорилирования осуществляется серин/треониновыми фосфатазами PP1, PP2 и PPM (Liu et al., 2019).

Ацетилирование p53. Ацетилирование является важной посттрансляционной модификацией

для регуляции ДНК-связывающей и транскрипционной активности p53, а также ингибирует связывание p53 с его негативным регулятором MDM2. Так, уровни ацетилирования p53 значительно повышаются в ответ на клеточный стресс и коррелируют с активацией и стабилизацией p53 (Tang et al., 2008).

В ацетилировании p53 участвуют 6 ацетилтрансфераз, подразделенных на 2 группы: TIP60/MOF/MOZ и p300/CBP/PCAF, которые модифицируют лизины p53 преимущественно в ДНК-связывающем (K120, K164) и регуляторном (K370, K372, K373, K381, K382 и K386) доменах соответственно (Sykes et al., 2006; Tang et al., 2008; Reed, Quelle, 2014).

Нарушения ацетилирования каждого сайта по отдельности компенсируются модификациями других сайтов, в то время как ацетилирование во всех 8 основных сайтах полностью инактивирует способность p53 трансактивировать *CDKN1A* (p21) и останавливать клеточный рост (Tang et al., 2008).

Ацетилирование K120 происходит сразу после повреждения ДНК, приводя к накоплению ацетилированных форм в промоторах проапоптотических транскрипционных мишеней p53. Потеря способности к ацетилированию p53 по K120 блокирует его способность к индукции транскрипции проапоптотических *BAX* (*BAX*) и *BBC3* (*PUMA*) (Sykes et al., 2006). В свою очередь ацетилирование аминокислот в регуляторном С-концевом домене способствует открытой конформации p53 за счет ингибирования связывания и перекрывания ДНК-связывающего домена С-концом белка, тем самым усиливая трансактивационную способность p53 (Reed, Quelle, 2014).

Деацетилирование p53 приводит к подавлению транскрипционной активности p53. HDAC1 участвует в деацетилировании p53 по С-концевым K320, K373 и K382, а SIRT1 – по K382 (Reed, Quelle, 2014). Ацетилирование и деацетилирование позволяют осуществлять тонкую регуляцию p53 в зависимости от сложности, уровня и типа клеточного стресса, определяя p53-зависимый клеточный ответ (остановка клеточного цикла, апоптоз, старение и т.д.).

Метилирование p53. Метилирование является еще одной посттрансляционной модификацией, которая модулирует белок-белковые взаимодействия и клеточные сигнальные пути p53.

Метилирование p53 осуществляется семейством аргининметил-(PRMTs) и лизинметилтрансфераз (SMYD2, SET7/9) (Scoumanne, Chen, 2008; West, Gozani, 2011). Лизин (K) может быть моно-(Kme1), ди-(Kme2) или триметилирован (Kme3) по ε-аминогруппе (Wesche et al., 2017).

Метилирование аргинина оказывает влияние на специфичность связывания p53 с той или иной транскрипционной мишенью (Jansson et al., 2008). PRMT1 метилирует p53 в трансактивационном, а CARM1 – в С-концевом домене. Данные ацетилметилтрансферазы действуют как коактиваторы p53 и участвуют в метилировании гистонов H3 и H4, усиливая транскрипционную активность p53 (Scoumanne, Chen, 2008). С помощью масс-спектрометрии было установлено, что PRMT5 метилирует p53 по R333, R335 и R337 в ответ на обработку эпопозидом, подавляя трансактивационные механизмы p53 (Jansson et al., 2008; Auclair, Richard, 2013; Yang et al., 2020). Дефицит PRMT5 усиливает связывание p53 с промоторами генов апоптоза и вызывает гибель клеток, в то время как гиперэкспрессия PRMT5 приводит к p21-опосредованной остановке клеточного цикла (Auclair, Richard, 2013).

Такие лизинметилтрансферазы как SMYD2 и SET7/9 осуществляют модификацию С-концевых лизинов p53 и усиливают или подавляют транскрипционную активность p53 в зависимости от сайта метилирования (Scoumanne, Chen, 2008; West et al., 2011; Rada et al., 2016). Интересно, что метилирование предшествует и способствует ацетилированию в соседних положениях (Ivanov et al., 2007). SET7/9 усиливает связывание p53 с промоторами, способствует активации транскрипции генов-мишеней и ингибирует SMYD2-опосредованное метилирование K372 (Lezina et al., 2015; Han et al., 2019). Считается, что метилирование лизинов p53 приводит к различным биологическим эффектам косвенно, действуя в комбинации с другими посттрансляционными модификациями (Han et al., 2019). Деметилирование лизинов p53 осуществляется специфической деметилазой KDM1 (LSD1) (Scoumanne, Chen, 2008). Она деметилирует p53, ингибируя взаимодействие p53 с его коактиватором 53BP1 и последующее индуцирование апоптоза (Nagpal, Yuan, 2021). Однако KDM1 не способен деметилировать монометилированный p53 по K370 или K372 (Scoumanne, Chen, 2008).

В настоящее время идентифицирована только одна аргининдеметилаза JMJD6 (Yang et al., 2020). Данная оксигеназа обладает двойной активностью, катализируя гидроксилирование лизина и деметилирование аргинина гистоновых и негистоновых пептидов (Auclair, Richard, 2013; Wesche et al., 2017). Известно, что JMJD6 осуществляет гидроксилирование p53 по K382, противодействуя p300/CBP-опосредованному ацетилированию (Wang et al., 2014; Yang et al., 2020).

Убиквитинилирование p53. Убиквитинилирование – одна из важнейших посттрансляционных модификаций в клетках эукариот, в ходе которой происходит ковалентное присоединение одного или нескольких остатков белка убиквитина к аминокислотным остаткам в составе белка-мишени. В этом процессе задействован ряд ферментов, среди которых E3-убиквитинлигаза обеспечивает селективное ковалентное присоединение убиквитина, предварительно активированного ферментами E1 (убиквитин-активирующий) и E2 (убиквитин-конъюгирующий), к мишени чаще всего по остаткам лизина. Сайт модификации, а также длина и форма полиубиквитиновой метки определяет судьбу мишени – помимо протеасомной деградация белка возможны также эндоцитоз, репарация ДНК и другие процессы (Grigoreva et al., 2024).

В случае p53 известен целый ряд узнающих его E3-убиквитинлигаз, относящихся к четырем основным типам в зависимости от строения домена, связывающего E2-убиквитин-конъюгирующий фермент: RING-домен (MDM2, PIRH2, CARPs, синовиолин, TRIMs, MKRNs, RNFs и TOPORS); HECT-домен (ARF-BP1); U-Box-домен (CHIP, UBE4B); F-Box-домен (JFK) (Желтухин, Чумаков, 2010; Дакс и др., 2013; Pan, Blattner, 2021).

Убиквитинлигаза E3 ARF-BP1 включает в свою структуру HECT-домен и может напрямую связывать и убиквитинилировать p53. Ядрышковый супрессор опухолей p14ARF, в свою очередь, может связывать как MDM2, так и ARF-BP1, ингибируя их убиквитинлигазную активность (Lee et al., 2012; Дакс и др., 2013). Важно отметить, что p14ARF может ингибировать только MDM2-опосредованное полиубиквитинилирование p53, но не моноубиквитинилирование (Chen et al., 2006).

СНIP и UBE4B являются примерами лигаз p53, имеющих U-бок домен. СНIP высоко экспрессируется в поперечнополосатых мышцах взрослого человека и полиубиквитинилирует p53 как дикого, так и мутантного типа (Pan, Blattner, 2021). Отличительной чертой СНIP является его накопление в клетках позднего пассажа, в то время как количество других E3-убиквитинлигаз либо не изменяется, либо снижается с возрастом, что свидетельствует о роли СНIP в деградации p53 в старых или стареющих клетках (Pan, Blattner, 2021). UBE4B, в отличие от СНIP, обладает и E3-, и E4-убиквитинлигазной активностью, то есть способен донаращивать убиквитиновую цепь. UBE4B может напрямую взаимодействовать с MDM2, сокращая период полураспада p53, и осуществлять негативную регуляцию фосфорилированного p53 по S15 и S392 независимо от MDM2 внутри клеточного ядра (Antonioni et al., 2019). Функционируя как E4-убиквитинлигаза, UBE4B модулирует степень убиквитинилирования путем связывания с цепочкой убиквитина или олигоубиквитина, перенесенного на белок-субстрат другими E3-лигазами, дополнительно удлиняя и регулируя длину цепи (Varanes-Bachar et al., 2018).

Среди 68 известных F-Box-содержащих белков у человека JFK является единственным, содержащим KELCH-домен для обнаружения белкового субстрата и присоединения остатка убиквитина. JFK образует убиквитинлигазный комплекс SCF, включающий 4 белка Skp1-Cull1-F-box, который способствует убиквитинилированию и протеасомной деградации p53 (Lee et al., 2012). В составе комплекса JFK способен распознавать только фосфорилированный по ДНК-связывающему домену p53 (Pan, Blattner, 2012).

Ключевой E3-убиквитинлигазой p53 считается MDM2, которая открывает перечень лигаз, содержащих RING-домен. Ген *MDM2* является транскрипционной мишенью p53 и активируется при повышенном уровне p53, обеспечивая поддержание стабильного уровня p53 в клетке. MDM2 катализирует перенос активированного убиквитина с фермента группы E2 на p53, провоцируя деградацию p53 в 26S-протеасоме (Mittenberg et al., 2008). MDM2 полиубиквитинилирует p53 по нескольким C-концевым лизинам (Brooks, Gu, 2006; Желтухин, Чумаков, 2010). При этом молекулы убиквитина присоединяются изопептидной связью между C-кон-

цом убиквитина и ε-аминогруппой лизина p53 (Rodriguez et al., 2000). Кроме того, N-концевой домен MDM2 может связываться с N-концевым доменом p53, подавляя его трансактивационные свойства и способствуя экспорту p53 из ядра в цитоплазму.

При связывании MDM2 с белком-активатором транскрипции p399/CBP происходит переключение способности MDM2 с моноубиквитинилирования на полиубиквитинилирование. Полиубиквитинилированные формы p53, обычно включающие 4 молекулы убиквитина, поступают в 26S протеасомы, где подвергаются разрушению, в то время как моноубиквитинилированные формы p53 поступают из цитоплазмы в митохондрии, где взаимодействуют с белками семейства BCL-2 (Marchenko et al., 2007). В отсутствие стресса низкие уровни MDM2 индуцируют только моноубиквитинилирование p53, которого недостаточно для его деградации p53 (Brooks, Gu, 2006).

Белок MDMX (MDM4) является структурным гомологом MDM2, однако у него отсутствует E3-лигазная активность, и он не вызывает деградацию p53 самостоятельно (Чумаков, 2007). Как и MDM2, он связывается с трансактивационным доменом p53 и ингибирует его активность, образуя комплекс p53-MDM2-MDMX (Дакс и др., 2013). MDMX усиливает E3-убиквитинлигазную функцию MDM2, а также способствует его стабилизации путем ингибирования процесса самоубиквитинилирования (Klein et al., 2021).

COP1 также является критическим негативным регулятором p53, содержащим RING-домен и направляющим p53 на деградацию (Ka et al., 2018). В отсутствие внешних стимулов, MDM2 и COP1 усиливают полиубиквитинлигазную активность друг друга в отношении p53, поддерживая его на низком уровне (Magine, 2012; Дакс и др., 2013).

PIRH2, кодируемый *ZNF363*, связывает и полиубиквитинилирует только тетрамерную форму p53, подавляя его трансактивационные функции независимо от MDM2 (Leng et al., 2003; Sheng et al., 2008). Как и *MDM2*, *ZNF363* транскрипционно регулируется p53, образуя петлю обратной связи. PIRH2 связывается с центральным ДНК-связывающим доменом p53, но может ли он связывать p53 одновременно с MDM2, неизвестно (Leng et al., 2003).

CARP1 и CARP2 также убиквитинилируют p53 для последующей деградации. Подобно PIRH2, они способны модифицировать фосфорилированный активный p53 и тем самым снижать уровень p53 в клетке после восстановления повреждений ДНК (Дакс и др., 2013; Pan, Blattner, 2021). Кроме того, гиперэкспрессированные CARPs могут ингибировать процесс самоубиквитинирования MDM2, напрямую влияя на его количество в клетке (Pan, Blattner, 2021).

Мембранный белок эндоплазматического ретикулума синовиолин, имеющий в своей структуре RING-домен, связывает p53 в цитоплазме и убиквитинилирует его для последующей протеасомной деградации (Lee et al., 2012).

Семейство белков TRIM насчитывает более 80 членов, содержащих RING-домен и обладающих E3-убиквитинлигазной активностью. TRIMs убиквитинилируют p53, напрямую или связываясь с MDM2, и направляют его на протеасомную деградацию. Помимо этого, некоторые белки семейства (TRIM24, TRIM32) участвуют в петле обратной связи p53 (Liu et al., 2021; Pan, Blattner, 2021).

Белки семейства MKRN (MKRN1 и MKRN2) полиубиквитинилируют p53 (Pan et al., 2021). MKRN1 модифицирует p53 по K291 и K292 для последующей деградации в отсутствие стресса, однако в случае генотоксического стресса он убиквитинилирует p21, но не p53, приводя к p53-зависимой гибели поврежденных клеток (Lee et al., 2012).

Гиперэкспрессированная E3-убиквитинлигаза RNF38 семейства RNF может осуществлять транспорт p53 в отдельные очаги, связанные с ядерными тельцами мембранного белка PLM. В других случаях, RNF38 так же, как и остальные члены семейства (RNF1, RNF2, RNF126, RNF128 и т.д.), опосредует убиквитин-зависимую деградацию p53 (Sheren, Kassenbrock, 2013; Wang et al., 2022).

Еще одной E3-убиквитинлигазой p53 с RING-доменом является TOPORS. Интересно, но помимо своей роли ингибитора p53, в случае гиперэкспрессии данная лигаза способна сумоилировать p53, функционируя как белок с двойной ролью аналогично MDM2 (Sharif et al., 2010; Дакс и др., 2013).

E3-лигазы могут катализировать убиквитинилирование p53, не приводя к протеасомной деградации (Дакс и др., 2013). В этом случае опре-

деленное связывание p53 с убиквитином может приводить к ядерному экспорту, активации или ингибированию транскрипции генов-мишеней p53 (Pan, Blattner, 2021).

Помимо MDM2, чьи функции описаны выше, экспорту p53 из ядра в цитоплазму способствует лигаза WWP1, которая снижает трансактивационные способности p53, связываясь с ним напрямую и моноубиквитинилируя (Дакс и др., 2013; Kuang et al., 2021). В свою очередь MSL2 убиквитинилирует p53 по K351 и K357 независимо от MDM2, способствуя его цитоплазматической транслокации (Pan, Blattner, 2021).

CUL7 также негативно влияет на трансактивационные способности p53, моно- или диубиквитинилируя его (Pan, Blattner, 2021). Также было показано, что CUL7 участвует в олигомеризации p53 в цитоплазме, приводя к снижению эффективности транспорта олигомеризованного p53 в ядро (Дакс и др., 2013). UBC13 также осуществляет экспорт p53 из ядра в цитоплазму, стабилизируя p53 и уменьшая его трансактивационные способности. UBC13 моноубиквитинилирует p53 по K63 и тем самым ослабляет полиубиквитинилирование p53, индуцированное MDM2 (Laine et al., 2006). E4F1, в свою очередь, олигоубиквитинилирует p53 по остаткам K319–K321, отличным от тех, на которые нацелен MDM2, и индуцирует p53-зависимую транскрипционную активацию генов остановки клеточного роста (Amendolare et al., 2022).

Широкое разнообразие E3-убиквитинлигаз p53 позволяет осуществлять тонкую регуляцию его активности и деградации в зависимости от тканей, где экспрессируется белок, а также на разных стадиях развития млекопитающих (Lee et al., 2012). Гиперэкспрессия E3-убиквитинлигаз p53 наблюдается в половине опухолевых заболеваний и приводит к подавлению противоопухолевых функций p53, неконтролируемой пролиферации и онкогенезу (Lee et al., 2012; Grigoreva et al., 2017; Liebl, Hofmann, 2021), а ингибирование белок-белкового взаимодействия p53 с E3-лигазами и, в первую очередь, MDM2 для стабилизации и активации онкопротектора p53 является в настоящее время актуальной задачей (Grigoreva et al., 2017; Gureev et al., 2020).

Сумоилирование и неддильрование p53. Эти модификации осуществляются убиквитинподобными белками SUMO и NEDD8. Основным

отличием данных посттрансляционных модификаций от убиквитинилирования является то, что они не направляют белковую мишень на протеасомную деградацию, при этом SUMO и NEDD8 конкурируют с убиквитином за связывание с остатками лизина p53 (Laine et al., 2006; Bettermann et al., 2012; Pan, Blattner, 2021). Известно, что сумоилирование и неддилирование опосредуются такими лигазами, как MDM2, FBXO11, PIAS и TOPORS (Pan, Blattner, 2021).

Сумоилирование p53 по K386 осуществляется различными изоформами SUMO (SUMO1, SUMO2/3) и опосредуется членами семейства PIAS и TOPORS (Sharif et al., 2010; Guo, Gu, 2017; Xu et al., 2021). Неддилирование p53, в свою очередь, происходит с помощью MDM2 (K370, K372 и K373) и FBXO11 (K320 и K321). Считается, что сумоилирование и неддилирование приводят к ингибированию трансактивационных и, следовательно, онкосупрессорных способностей p53. Однако эффекты, вызываемые данными посттрансляционными модификациями p53, пока хорошо не изучены (Laine et al., 2006; Xu et al., 2021).

Интересно, что MDM2 способен как убиквитинилировать, так и неддилировать p53. При этом, механизм выбора индукции той или иной модификации на данный момент не исследован (Xu et al., 2021). Также неддилирование p53 осуществляется по тем же остаткам лизина, что и ацетилирование. Предполагается, что MDM2 и FBXO11 конкурируют с ацетилтрансферазами за модификацию p53 в этих участках (Laine et al., 2006).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная информация позволяет комплексно взглянуть на регуляцию p53 в отдельной взятой клетке. С одной стороны, необходимо признать чрезвычайно высокую сложность организации функционирования антионкогена. Это связано с большим количеством белков, влияющих на активность p53 путем различных посттрансляционных модификаций, определяющих конформацию, стабильность, локализацию и непосредственно трансактивационную активность белка. Такую многофакторность необходимо учитывать при разработке модуляторов активности p53. В настоящее время главный прикладной аспект

модулирования p53-опосредованных процессов состоит в попытках активации апоптоза опухолевых клеток путем предотвращения протеасомной деградации p53. Для этого ведутся разработки ингибиторов взаимодействия белка с его доминирующей E3-убиквитинлигазой MDM2 (Zhu et al., 2022). Однако несмотря на многолетние исследования ни один кандидат не смог пока успешно пройти клинические испытания. Возможно, это связано именно с недооценкой других взаимодействий и модификаций, характерных для p53.

С другой стороны, получение все новых сведений о модификаторах p53 и задействованных в модификациях белках позволяет расширить арсенал исследователей как в области изучения клеточных процессов, так и в разработке биологически активных молекул, влияющих на p53-опосредованные клеточные механизмы. Современное динамичное развитие бифункциональных низкомолекулярных соединений, провоцирующих взаимодействие какой-либо мишени с определенным ферментом, открывает практически неограниченные возможности не только для принудительного убиквитинилирования, но и для фосфорилирования, ацетилирования и других модификаций при условии грамотного выбора объектов исследования. Успешное прохождение различных стадий клинических испытаний рядом PROTAC (proteolysis targeting chimera), провоцирующих убиквитинилирование клинически значимых мишеней, подтверждает перспективность такого подхода (Li et al., 2022; Grigoreva et al., 2024).

Белок p53 представляет собой важный компонент клеточной регуляции и обеспечения альтруистического поведения клеток многоклеточных организмов, включая человека. Вариативность посттрансляционных модификаций p53 обеспечивает тонкую настройку и быстрый отклик на меняющиеся условия. В свою очередь, исследование механизмов регуляции p53 позволяет не только углубить понимание фундаментальных механизмов клеточных процессов, но и предложить новые прикладные подходы к точечному вмешательству в эти процессы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23-13-00344.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Асатурова А.В.* 2015. Изоформы белка p53: роль в норме и патологии, особенности выявления и клиническое значение. Успехи современного естествознания. № 3. С. 9. (*Asaturova A.V.* 2015. Isoforms of p53 protein: role in norm and pathology, features of detection and clinical significance. *Successes of Modern Natural Science*. No. 3. P. 3.)
- Дакс А.А., Мелино Д., Барлев Н.А.* 2013. Роль различных E3-убиквитинлигаз в регуляции активности онкосупрессора p53. Цитология. Т. 55. № 10. С. 673. (*Daks A.A., Melino D., Barlev N.A.* 2013. The role of different E3 ubiquitin ligases in regulation of the p53 tumor suppressor protein. *Tsitologiya*. V. 55. P. 673.)
- Желтухин А.О., Чумаков П.М.* 2010. Повседневные и индуцируемые функции гена p53. Успехи биол. химии. Т. 50. № 1. С. 447. (*Zhelutihin A.O., Chumakov P.M.* 2010. Constitutive and induced functions of the p53 gene. *Biochemistry (Moscow)*. V. 75. P. 1692. <https://doi.org/10.1134/s0006297910130110>)
- Чумаков П.М.* 2007. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии. Т. 47. № 1. С. 3. (*Chumakov P.M.* 2007. P53 protein and its universal functions in the multicellular organism. *Adv. Biol. Chem.* V. 47. P. 3.)
- Шувалов О.Ю., Федорова О.А., Петухов А.В., Дакс А.А., Васильева Е.А., Григорьева Т.А., Иванов Г.С., Барлев Н.А.* 2015. Негативные регуляторы онкосупрессора p53 в контексте направленной противоопухолевой терапии. Цитология. Т. 57. № 12. С. 847. (*Shuvalov O. Yu., Fedorova O.A., Petukhov A.V., Daks A.A., Vasilieva E.A., Grigorieva T.A., Ivanov G.S., Barlev N.A.* 2015. Negative regulators of tumor suppressor p53 in the context of anticancer therapy. *Tsitologiya*. V. 57. P. 847.)
- Amendolare A., Marzano F., Petruzzella V., Vacca R.A., Guerrini L., Pesole G., Sbisà E., Tullo A.T.* 2022. The underestimated role of the p53 pathway in renal cancer. *Cancers*. V. 14. Art. ID 5733. <https://doi.org/10.3390/cancers14235733>
- Antonioni N., Lagopati N., Balourdas D.I., Nikolaou M., Papalampros A., Vasileiou P.V.S., Myrianthopoulos V., Kotsinas A., Shiloh Y., Lontos M., Gorgoulis V.G.* 2019. The role of E3, E4 ubiquitin ligase (UBE4B) in human pathologies. *Cancers*. V. 12. P. 62. <https://doi.org/10.3390/cancers12010062>
- Auclair Y., Richard S.* 2013. The role of arginine methylation in the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. V. 12. P. 459. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.04.006>
- Bai L., Zhu W.G.* 2006. P53: structure, function and therapeutic applications. *J. Cancer Mol.* V. 2. P. 141.
- Baranes-Bachar K., Levy-Barda A., Oehler J., Reid D.A., Soria-Bretones I., Voss T.C., Chung D., Park Y., Liu C., Yoon J.B., Li W., Dellaire G., Misteli T., Huertas P., Rothenberg E. et al.* 2018. The ubiquitin E3/E4 ligase UBE4A adjusts protein ubiquitylation and accumulation at sites of DNA damage, facilitating double-strand break repair. *Mol. Cell*. V. 69. P. 866. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.02.002>
- Bettermann K., Benesch M., Weis S., Haybaeck J.* 2012. SUMOylation in carcinogenesis. *Cancer Lett.* V. 316. P. 113. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.10.036>
- Brooks C.L., Gu W.* 2006. P53 ubiquitination: Mdm2 and beyond. *Mol. Cell*. V. 21. P. 307. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.01.020>
- Bulatov E., Sayarova R., Mingaleeva R., Miftakhova R., Gomzikova M., Ignatyev Y., Petukhov A., Davidovich P., Rizvanov A., Barlev N.A.* 2018. Isatin-Schiff base-copper (II) complex induces cell death in p53-positive tumors. *Cell Death Discov.* V. 4. P. 103. <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0120-z>
- Capuozzo M., Santorsola M., Bocchetti M., Perri F., Cascella M., Granata V., Celotto V., Gualillo O., Cossu A.M., Nasti G., Caraglia M., Ottaiano A.* 2022. P53: from fundamental biology to clinical applications in cancer. *Biology (Basel)*. V. 11. Art. ID 1325. <https://doi.org/10.3390/biology11091325>
- Chen D., Brooks C.L., Gu W.* 2006. ARF-BP1 as a potential therapeutic target. *Br. J. Cancer*. V. 94. P. 1555. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603119>
- Chillemi G., Davidovich P., D'Abramo M., Mametnabiev T., Garabadzhiu A.V., Desideri A., Melino G.* 2013. Molecular dynamics of the full-length p53 monomer. *Cell Cycle*. V. 12. P. 3098. <https://doi.org/10.4161/cc.26162>
- Duffy M.J., Synnott N.C., O'Grady S., Crown J.* 2022. Targeting p53 for the treatment of cancer. *Semin. Cancer Biol.* V. 79. P. 58. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.005>
- Fedorova O., Daks A., Petrova V., Petukhov A., Lezina L., Shuvalov O., Davidovich P., Kriger D., Lomert E., Tentler D., Kartsev V., Uyanik B., Tribulovich V., Demidov O., Melino G. et al.* 2018. Novel isatin-derived

- molecules activate p53 via interference with Mdm2 to promote apoptosis. *Cell Cycle*. V. 17. P. 1917.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1506664>
- Fedorova O., Petukhov A., Daks A., Shuvalov O., Leonova T., Vasileva E., Aksenov N., Melino G., Barlev N.A.* 2019. Orphan receptor NR4A3 is a novel target of p53 that contributes to apoptosis. *Oncogene*. V. 38. P. 2108.
<https://doi.org/10.1038/s41388-018-0566-8>
- Fischer N.W., Prodeus A., Malkin D., Gariépy J.* 2016. P53 oligomerization status modulates cell fate decisions between growth, arrest and apoptosis. *Cell Cycle*. V. 15. P. 3210.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1241917>
- Gaglia G., Guan Y., Shah J.V., Lahav G.* 2013. Activation and control of p53 tetramerization in individual living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 110. P. 15497.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1311126110>
- Gencel-Augusto J., Lozano G.* 2020. P53 tetramerization: at the center of the dominant-negative effect of mutant p53. *Genes Dev*. V. 34. P. 1128.
<https://doi.org/10.1101/gad.340976.120>
- Grigoreva T.A., Novikova D.S., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G.* 2024. Ubiquitin recruiting chimera: more than just a PROTAC. *Biology Direct*. V. 19. P. 55.
<https://doi.org/10.1186/s13062-024-00497-8>
- Grigoreva T.A., Novikova D.S., Petukhov A.V., Gureev M.A., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G.* 2017. Proapoptotic modification of substituted isoindolinones as MDM2-p53 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. V. 27. P. 5197.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.049>
- Grigoreva T., Romanova A., Sagaidak A., Vorona S., Novikova D., Tribulovich V.* 2020. Mdm2 inhibitors as a platform for the design of P-glycoprotein inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. V. 30. Art. ID 127424.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127424>
- Guo T., Gu C.* 2017. New insights into regulation of p53 protein degradation. *Int. J. Clin. Exp. Med*. V. 10. Art. ID 8773
- Gureev M., Novikova D., Grigoreva T., Vorona S., Garabadzhiu A., Tribulovich V.* 2020. Simulation of MDM2 N-terminal domain conformational lability in the presence of imidazoline based inhibitors of MDM2-p53 protein-protein interaction. *J. Comput. Aided. Mol. Des*. V. 34. P. 55.
<https://doi.org/10.1007/s10822-019-00260-6>
- Han D., Huang M., Wang T., Li Z., Chen Y., Liu C., Lei Z., Chu X.* 2019. Lysine methylation of transcription factors in cancer. *Cell Death Dis*. V. 10. P. 290.
<https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2>
- Horikawa I., Park K.Y., Isogaya K., Hiyoshi Y., Li H., Anami K., Robles A.I., Mondal A.M., Fujita K., Serrano M., Harris C.C.* 2017. $\Delta 133$ p53 represses p53-inducible senescence genes and enhances the generation of human induced pluripotent stem cells. *Cell Death Diff*. V. 24. P. 1017.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2017.48>
- Horvat A., Tadijan A., Vlašić I., Slade N.* 2021. P53/p73 protein network in colorectal cancer and other human malignancies. *Cancers*. V. 13. Art. ID 2885.
<https://doi.org/10.3390/cancers13122885>
- Hernandez Borrero L.J., El-Deiry W.S.* 2021. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer*. V. 1876. Art. ID 188556.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556>
- Ivanov G.S., Ivanova T., Kurash J., Ivanov A., Chuikov S., Gizatullin F., Herrera-Medina E.M., Rauscher F. 3rd, Reinberg D., Barlev N.A.* 2007. Methylation-acetylation interplay activates p53 in response to DNA damage. *Mol. Cell Biology*. V. 27. P. 6756.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00460-07>
- Jansson M., Durant S.T., Cho E.C., Sheahan S., Edelmann M., Kessler B., La Thangue N.B.* 2008. Arginine methylation regulates the p53 response. *Nat. Cell Biol*. V. 10. P. 1431.
<https://doi.org/10.1038/ncb1802>
- Joerger A.C., Fersht A.R.* 2010. The tumor suppressor p53: from structures to drug discovery. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. V. 2. Art. ID a000919.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000919>
- Ka W.H., Cho S.K., Chun B.N., Byun S.Y., Ahn J.C.* 2018. The ubiquitin ligase COP1 regulates cell cycle and apoptosis by affecting p53 function in human breast cancer cell lines. *Breast Cancer*. V. 25. P. 529.
<https://doi.org/10.1007/s12282-018-0849-5>
- Kamada R., Toguchi Y., Nomura T., Imagawa T., Sakaguchi K.* 2016. Tetramer formation of tumor suppressor protein p53: Structure, function, and applications. *Peptide Science*. V. 106. P. 598.
<https://doi.org/10.1002/bip.22772>
- Kim S., An S.* 2016. Role of p53 isoforms and aggregations in cancer. *Medicine (Baltimore)*. V. 95. Art. ID e3993.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003993>
- Klein A.M., de Queiroz R.M., Venkatesh D., Prives C.* 2021. The roles and regulation of MDM2 and MDMX: it is not just about p53. *Genes Dev*. V. 35. P. 575.
<https://doi.org/10.1101/gad.347872.120>
- Krasavin M., Gureyev M., Dar'in D., Bakulina O., Chizhova M., Lepikhina A., Novikova D., Grigoreva T., Ivanov G., Zhumagalieva A., Garabadzhiu A.V., Tribulovich V.* 2018. Design; in silico prioritization and biological profiling of apoptosis-inducing lactams amenable by the Castagnoli-Cushman reaction. *Bioorg. Med. Chem*. V. 26. P. 2651.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.04.036>
- Kuang L., Jiang Y., Li C., Jiang Y.* 2021. WW domain-containing E3 ubiquitin protein ligase 1: a self-disciplined oncoprotein. *Front. Cell Dev. Biol*. V. 9. Art. ID 757493.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.757493>
- Laine A., Topisirovic I., Zhai D., Reed J.C., Borden K.L., Ronai Z.* 2006. Regulation of p53 localization and activity by Ubc13. *Mol. Cell Biol*. V. 26. P. 8901.
<https://doi.org/10.1128/MCB.01156-06>

- Lang V., Pallara C., Zabala A., Lobato-Gil S., Lopitz-Otsoa F., Farrás R., Hjerpe R., Torres-Ramos M., Zabaleta L., Blattner C., Hay R.T., Barrio R., Carracedo A., Fernandez-Recio J., Rodríguez M.S. et al.* 2014. Tetramerization-defects of p53 result in aberrant ubiquitylation and transcriptional activity. *Mol. Oncol.* V. 8. P. 1026.
<https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.04.002>
- Lee S.W., Seong M.W., Jeon Y. J., Chung C.H.* 2012. Ubiquitin E3 ligases controlling p53 stability. *Animal Cells Syst.* V. 16. P. 173.
<https://doi.org/101080/19768354.2012.688769>
- Leng R.P., Lin Y., Ma W., Wu H., Lemmers B., Chung S., Parant J.M., Lozano G., Hakem R., Benchimol S.* 2003. Pirh2, a p53-induced ubiquitin-protein ligase, promotes p53 degradation. *Cell.* V. 112. P. 779.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00193-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00193-4)
- Lezina L., Aksenova V., Fedorova O, Malikova D, Shuvalov O, Antonov A.V., Tentler D., Garabadgiu A.V., Melino G., Barlev N.A.* 2015. KMT Set7/9 affects genotoxic stress response via the Mdm2 axis. *Oncotarget.* V. 6. Art. ID 25843.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.4584>
- Li X., Pu W., Zheng Q., Ai M., Chen S., Peng Y.* 2022. Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) in cancer therapy. *Mol. Cancer.* V. 21. P. 99.
<https://doi.org/10.1186/s12943-021-01434-3>
- Liebl M.C., Hofmann T.G.* 2021. The role of p53 signaling in colorectal cancer. *Cancers (Basel).* V. 13. Art. ID 2125.
<https://doi.org/10.3390/cancers13092125>
- Liu J., Zhang C., Wang X., Hu W., Feng Z.* 2021. Tumor suppressor p53 cross-talks with TRIM family proteins. *Genes Dis.* V. 8. P. 463.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.07.003>
- Liu Y., Tavana O., Gu W.* 2019. P53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *J. Mol. Cell Biol.* V. 11. P. 564.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz060>
- Lubin D.J., Butler J.S., Loh S.N.* 2010. Folding of tetrameric p53: oligomerization and tumorigenic mutations induce misfolding and loss of function. *J. Mol. Biol.* V. 395. P. 705.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.11.013>
- Marine J.C.* 2012. Spotlight on the role of COP1 in tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* V. 7. P. 455.
<https://doi.org/10.1038/nrc3271>
- Mehta S., Campbell H., Drummond C.J., Li K., Murray K., Slatter T., Bourdon J.C., Braithwaite A.W.* 2021. Adaptive homeostasis and the p53 isoform network. *EMBO Reports.* V. 22. Art. ID e53085.
<https://doi.org/10.15252/embr.202153085>
- Mittenberg A.G., Moiseeva T.N., Barlev N.A.* 2018 Role of proteasomes in transcription and their regulation by covalent modifications. *Front. Biosci.* V. 13. P. 7184.
<https://doi.org/10.2741/3220>
- Moll U.M., Wolff S., Speidel D., Deppert W.* 2005. Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53. *Curr. Opin. Cell Biol.* V. 17. P. 631.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2005.09.007>
- Nagpal I., Yuan Z.* 2021. The basally expressed p53-mediated homeostatic function. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 9. Art. ID 775312.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.775312>
- Osterburg C., Dötsch V.* 2022. Structural diversity of p63 and p73 isoforms. *Cell Death Differ.* V. 29. P. 921.
<https://doi.org/10.1038/s41418-022-00975-4>
- Pan M., Blattner C.* 2021. Regulation of p53 by E3s. *Cancers.* V. 13. Art. ID 745.
<https://doi.org/10.3390/cancers13040745>
- Rada M., Vasileva E., Lezina L., Marouco D., Antonov A.V., Macip S., Melino G., Barlev N.A.* 2016. Human EHMT2/G9a activates p53 through methylation-independent mechanism. *Oncogene.* V. 36. P. 922.
<https://doi.org/10.1038/onc.2016.258>
- Reed S.M., Quelle D.E.* 2014. P53 acetylation: regulation and consequences. *Cancers.* V. 7. Art. ID 30.
<https://doi.org/10.3390/cancers7010030>
- Rodríguez M.S., Desterro J.M., Lain S., Lane D.P., Hay R.T.* 2000. Multiple C-terminal lysine residues target p53 for ubiquitin-proteasome-mediated degradation. *Mol. Cell Biol.* V. 20. P. 8458.
<https://doi.org/10.1128/MCB.20.22.8458-8467.2000>
- Scoumanne A., Chen X.* 2008. Protein methylation: a new regulator of the p53 tumor suppressor. *Histol. Histo-pathol.* V. 23. Art. ID 1143.
<https://doi.org/10.14670/hh-23.1143>
- Sharif J., Tsuboi A., Koseki H.* 2010. TOPORS (topoisomerase I binding, arginine/serine-rich). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* V. 14. P. 263.
- Sheng Y., Laister R.C., Lemak A., Wu B., Tai E., Duan S., Lukin J, Sunnerhagen M., Srisailam S., Karra M., Benchimol S., Arrowsmith C.H.* 2008. Molecular basis of Pirh2-mediated p53 ubiquitylation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 15. P. 1334.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.1521>
- Sheren J.E., Kassenbrock C.K.* 2013. RNF38 encodes a nuclear ubiquitin protein ligase that modifies p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 440. P. 473.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.08.031>
- Steffens Reinhardt L., Zhang X., Groen K., Morten B.C., De Juliis G.N., Braithwaite A.W., Bourdon J.C., Avery-Kiejda K.A.* 2022. Alterations in the p53 isoform ratio govern breast cancer cell fate in response to DNA damage. *Cell Death Dis.* V. 13. P. 907.
<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05349-9>
- Sykes S.M., Mellert H.S., Holbert M.A., Li K., Marmorstein R., Lane W.S., McMahon S.B.* 2006. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. *Mol. Cell.* V. 24. P. 841.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.11.026>
- Synoradzki K.J., Bartnik E., Czarnańska A.M., Fiedorowicz M., Firlej W., Brodziak A., Stasińska A., Rutkowska P., Grieb P.* 2021. TP53 in biology and treatment of osteosarcoma. *Cancers (Basel).* V. 13. P. 4284.
<https://doi.org/10.3390/cancers13174284>

- Tang Y., Zhao W., Chen Y., Zhao Y., Gu W. 2008. Acetylation is indispensable for p53 activation. *Cell*. V. 133. P. 612.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.025>
- Vieler M., Sanyal S. 2018. P53 isoforms and their implications in cancer. *Cancers (Basel)*. V. 10. Art. ID 288.
<https://doi.org/10.3390/cancers10090288>
- Vlasic I., Horvat A., Tadijan A., Slade N. 2022. P53 family in resistance to targeted therapy of melanoma. *Int. J. Mol. Sci.* V. 24. Art. ID 65.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010065>
- Wang F., He L., Huangyang P., Liang J., Si W., Yan R., Han X., Liu S., Gui B., Li W., Miao D., Jing C., Liu Z., Pei F., Sun L. et al. 2014. JMJD6 promotes colon carcinogenesis through negative regulation of p53 by hydroxylation. *PLoS Biol.* V. 12. Art. ID e1001819.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001819>
- Wang H., Guo M., Wei H., Chen Y. 2023. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* V. 8. P. 92.
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
- Wang Y., Zhang Ch., Wang J., Liu J. 2022. P53 regulation by ubiquitin and ubiquitin-like modifications. *Gen. Instab. Dis.* V. 3. P. 179.
<https://doi.org/101007/s42764-022-00067-0>
- Wen J., Wang D. 2021. Deciphering the PTM codes of the tumor suppressor p53. *J. Mol. Cell Biol.* V. 13. P. 774.
- Wesche J., Kühn S., Kessler B.M., Salton M., Wolf A. 2017. Protein arginine methylation: a prominent modification and its demethylation. *Cell. Mol. Life Sci.* V. 74. P. 3305.
<https://doi.org/10.1007/s00018-017-2515-z>
- West L.E., Gozani O. 2011. Regulation of p53 function by lysine methylation. *Epigenomics*. V. 3. P. 361.
<https://doi.org/10.2217/EPI.11.21>
- Xu Z., Wu W., Yan H., Hu Y., He Q., Luo P. 2021. Regulation of p53 stability as a therapeutic strategy for cancer. *Biochem. Pharmacol.* V. 185. Art. ID 114407.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114407>
- Yakovlev V.A., Bayden A.S., Graves P.R., Kellogg G.E., Mikkelsen R.B. 2010. Nitration of the tumor suppressor protein p53 at tyrosine 327 promotes p53 oligomerization and activation. *Biochemistry*. V. 49. P. 5331.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114407>
- Yang J., Chen S., Yang Y., Ma X., Shao B., Yang S., Wei Y., Wei X. 2020. Jumonji domain-containing protein 6 protein and its role in cancer. *Cell Prol.* V. 53. Art. ID e12747.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12747>
- Zhao L., Sanyal S. 2022. P53 isoforms as cancer biomarkers and therapeutic targets. *Cancers (Basel)*. V. 14. Art. ID 3145.
<https://doi.org/10.3390/cancers14133145>
- Zhu H., Gao H., Ji Y., Zhou Q., Du Z., Tian L., Jiang Y., Yao K., Zhou Z. 2022. Targeting p53-MDM2 interaction by small-molecule inhibitors: learning from MDM2 inhibitors in clinical trials. *Oncol.* V. 15. P. 91.
<https://doi.org/10.1186/s13045-022-01314-3>

POST-TRANSLATIONAL REGULATION OF THE p53 TUMOR SUPPRESSOR ACTIVITY

A. Romanova^{a,*}, T. A. Grigoreva^a, V. G. Tribulovich^a

^a Research Laboratory "Molecular Pharmacology", Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint-Petersburg, 190013, Russia

* E-mail: angeliina.romanova@outlook.com

P53, encoded by the *TP53* gene, has attracted researchers' interest for several decades as a key human tumor suppressor protein. P53-mediated tumor suppression is achieved through transactivation of its target genes, or as a consequence of direct binding of p53 to protein targets that are involved in the regulation of various cellular processes. The review briefly discusses mechanisms involved in the regulation of p53 activity at the protein level – from oligomerization required for the implementation of p53 transactivation mechanisms to ubiquitin-dependent proteolysis that maintains a low level of this proapoptotic protein in normal cells. The main enzymes involved in various post-translational modifications and the effects they can lead to are noted. Rational intervention in these pathways at one stage or another can be relevant both for research purposes and in the applied aspect, particularly for the anti-cancer drug development.

Keywords: p53, post-translational modifications (PTM), E3-ubiquitin ligases