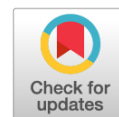


УДК 577-218+616-006
<https://doi.org/10.17816/MAJ79623>



МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФУНКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО СУПРЕССОРА p53

А.Я. Гудкова^{1,2}, О.И. Антимонова³, М.М. Шавловский^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гудкова А.Я., Антимонова О.И., Шавловский М.М. Множественные функции опухолевого супрессора p53 // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 1. С. 73–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ79623>

Рукопись получена: 16.09.2021

Рукопись одобрена: 17.03.2022

Опубликована: 30.03.2022

Один из наиболее изучаемых и загадочных белков эукариотических организмов — фактор, позиционируемый как опухолевый супрессор, структурные изменения которого наблюдаются в 50 % злокачественных клеток. Этот белок в литературе обозначают как p53. Обобщенная функция p53 сводится к сохранению генетической стабильности клеток и предотвращению их автономизации, поэтому p53 получил название «хранитель» или «страж» генома. Супрессорная активность p53 в отношении возникновения злокачественных клеток, по-видимому, является побочной функцией данного белка. В настоящем обзоре представлены данные о роли p53 в различных процессах жизнеобеспечения эукариотических клеток. p53 — сложный с точки зрения доменной структуры белок, в котором отчетливо прослеживается полуавтономная роль отдельных доменов. В норме p53 не является критически важным фактором онтогенеза, в то же время модулирует активность около 500 различных генов, а также непосредственно за счет белок-белковых взаимодействий поддерживает гомеостаз в клетках и организме. В ответ на экзогенные и эндогенные воздействия p53 обеспечивает баланс клеточного метаболизма и либо способствует устранению нарушений, либо запускает апоптотический каскад. В обзоре суммированы современные представления о множественных функциях p53, а также обсуждены уже установленные и еще не раскрытые механизмы участия этого фактора в клеточном метаболизме.

Ключевые слова: онкосупрессор; p53; ген *TP53*; метаболизм клетки; апоптоз; генетический полиморфизм; мутации.

MULTIPLE FUNCTIONS OF TUMOR SUPPRESSOR p53

Alexandra Ya. Gudkova^{1,2}, Olga I. Antimonova³, Mikhail M. Shavlovsky^{1,3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gudkova AY, Antimonova OI, Shavlovsky MM. Multiple functions of tumor suppressor p53. *Medical Academic Journal*. 2022;22(1):73–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ79623>

Received: 16.09.2021

Accepted: 17.03.2022

Published: 30.03.2022

One of the most investigated and inscrutable eukaryotic proteins is a factor positioned as tumor suppressor which structural changes are observed in 50% of malignant cells. In the literature this protein is referred to as p53. The generalized function of p53 resolves to maintaining of cell genetic stability and preventing cell automatization. Therefore, p53 was called the “keeper”, or “guardian”, of the genome. Suppressive activity of p53 in regard to appearance of malignant cells seems to be side function of this protein. The present review provides data on the role of p53 in various vital processes in eukaryotic cells. p53 is a complex protein in its domain structure, and the semi-autonomous role of individual domains is clearly discernible. Normally, p53 is not a crucial factor in ontogenesis. At the same time p53 modulates the activity of about 500 different genes and also maintains homeostasis in cells and organism directly via protein-protein interactions. In response to exogenous and endogenous impacts p53 provides a balance of cellular metabolism and either promotes elimination of abnormalities, or triggers an apoptotic cascade. The review summarizes current considerations of p53 multiple functions as well as discusses already established and not yet disclosed mechanisms concerning involvement of said factor in cellular metabolism.

Keywords: tumor suppressor; p53; the *TP53* gene; cell metabolism; apoptosis; genetic polymorphism; mutations.

Введение

Первые упоминания об опухолевом факторе p53 относятся к 1979 г. [1–3]. Открытие p53, как это бывает достаточно часто, произошло до некоторой степени случайно. В ходе исследований, посвященных выяснению механиз-

мов онкогенного действия вируса SV40, было обнаружено, что большой Т-антиген вируса в эукариотической клетке связывается с белком клетки-хозяина, который и получил название p53 [3]. В первых работах, посвященных

анализу роли p53, предполагалось, что высокая аффинность Т-антигена SV40 к этому белку открывает возможность расшифровки молекулярных механизмов вирусного канцерогенеза. В подтверждение этой гипотезы также было обнаружено, что внутриклеточная концентрация p53 существенно увеличена в большинстве опухолевых клеток, правда, вне связи конкретно с вирусной инфекцией. Появилась надежда на то, что выявлен белок, ответственный за опухолевую трансформацию клеток, и, соответственно, было сделано предположение, что p53 является онкогенным. После того как был исследован ген p53 (*TP53*) [4, 5], открылись возможности для более тщательного изучения роли p53.

В 1989 г. [6] установлено, что в большинстве опухолевых клеток повышена концентрация не нормального p53, а его мутантных вариантов. Таким образом, стало ясно, что увеличенное количество p53 в опухолевых клетках связано не с его канцерогенным эффектом, а с тем, что в этих клетках синтезируется измененный p53, утративший биологическую активность. Увеличенная продукция в опухолях, вернее, повышенное содержание p53, объяснялась нарушением нормального метаболизма этого фактора. Так как стало понятно, что p53 имеет отношение к канцерогенезу, внимание исследователей было направлено на выяснение физиологической роли p53 и на оценку его противоопухолевых свойств.

В ходе этих исследований установлено, что p53 не является абсолютно необходимым фактором онтогенеза и нормального функционирования клеток. Нокауты по гену *TP53* мыши не имели отклонений в ходе эмбриогенеза и последующего онтогенеза. Вместе с тем у таких животных на определенных сроках жизни постоянно возникали спонтанные опухоли. Клетки нокауты мышей в культуре характеризовались выраженной хромосомной нестабильностью [7, 8]. Стало абсолютно ясно, что p53 — не онкогенный фактор, напротив, этот белок необходим для предотвращения опухолевого роста. Поэтому p53 получил название опухолевого супрессора [9]. Подтверждением супрессорной активности немутантного p53 служит тот факт, что до 50 % опухолей разной локализации продуцируют мутантные p53 [10]. К настоящему времени известны тысячи разных соматических мутаций гена *TP53*, которые приводят к нарушению физиологических функций p53. Многочисленные исследования показали, что p53 обладает уникальной функциональной многогранностью. Большинство функций p53 связаны с обеспечением предотвращения появления клеток с генетическими нарушениями. Опухолевый супрессор p53 играет центральную роль в орга-

низации целостности и стабильности геномов, осуществляя контроль пролиферации и гибели клеток. Различного вида стрессовые воздействия активируют продукцию p53, что запускает многочисленные ответные реакции. От степени поражения зависит дальнейшая судьба клеток: p53 обеспечивает либо начало апоптоза, либо исправление повреждений. Кроме того, выявлена роль p53 в регуляции различных обменных процессов в норме и его участие в патогенезе многих общих мультифакторных заболеваний.

Известно, что p53 большей частью опосредованно влияет на многие клеточные процессы, способствуя как апоптозу дефектных клеток, так и репарации различных повреждений. Активация p53 вызывается различными стрессорными факторами. Важнейшие эффекты активации p53 — блокада клеточного цикла и апоптоз, но они далеко не единственные. p53 обеспечивает приоритет организма над клеткой. Любая клетка, получающая способность к автономному существованию за счет повреждения генетического материала, должна быть либо уничтожена, либо повреждение должно быть исправлено. Именно поэтому p53 получил название «страж», или «хранитель», генома [11]. Помимо обеспечения стабильности генома p53 участвует в различных биохимических процессах. По набору известных функций p53 — один из уникальных белков. Естественно, для осуществления многочисленных функций требуются соответствующие сигналы, обозначающие те или иные повреждения клеточных структур. В свою очередь система с участием p53 должна оценить выраженность повреждения и решить вопрос о тактике борьбы с этим повреждением — от задействования механизмов исправления до уничтожения клетки. Один из главных механизмов проявления функциональной активности p53 — стимуляция экспрессии гена *CDKN1A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, или ген *p21*, ингибитор циклин-зависимой киназы 1A).

В неповрежденной клетке синтез p53 осуществляется конститутивно. При этом содержание p53 остается практически неизменно очень низким при постоянном его синтезе. Существует несколько механизмов стабилизации количества p53. Избыток молекул p53 разрушается протеасомами. Наиболее хорошо исследован механизм устранения избытка p53 с участием убиквитинлигазы Mdm2 (mouse double minute 2 homolog), которая в свою очередь находится под контролем p53. Поэтому любое возрастание концентрации p53 автоматически сопровождается усилением продукции лигазы и ускорением деградации этого фактора. Такая регуляция по типу обратной связи эффективно поддерживает нормальную, постоянно низкую,

концентрацию p53. Помимо этого механизма существуют и другие пути поддержания гомеостаза внутриклеточного p53 [12].

Структура гена и доменная организация p53

Ген *TP53* расположен в хромосоме 17 (локус 17p13.1) и включает 11(14) экзонов и 10 интронов. Размер гена составляет приблизительно 19,14 кБ. Большую часть занимает первый экзон и интрон (10 738 оснований). Этот экзон не кодирует аминокислотную последовательность p53. Канонический p53 кодируется 10 экзонами. Кроме того, известны 3 экзона альтернативного сплайсинга. Эти экзоны обозначаются как 2/3, 9-бета и 9-гамма. Варианты сплайсирования РНК (соответствуют изоформам p53). К сожалению, до сих пор функции изоформ p53 окончательно не выяснены.

Зрелый p53 человека состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 43,7 кДа. Разница между кажущейся (53 кДа) молекулярной массой, определяемой при помощи электрофореза в денатурирующих условиях, и истинной молекулярной массой белка объясняется высоким содержанием пролина. В соответствии с экзонной последовательностью гена полипептид p53 состоит из нескольких доменов, ответственных за проявление функциональной активности [13]. В белке выделяют 5 доменов: 1) N-концевой трансактивационный домен, состоящий из двух элементов — TAD1 (~ остатки 1–40) и TAD2 (~ остатки 40–61); 2) обогащенный остатками пролина домен (63–97); 3) ДНК-связывающий домен (102–292); 4) домен, обеспечивающий тетрамеризацию (323–356); 5) неструктурированный C-концевой регуляторный домен (363–393). Доменная структура отражает многообразие функциональных свойств p53. Трансактивационный домен ответствен за модуляцию связывания с факторами транскрипции и регуляцию активности генов-мишеней p53, причем активность последних под влиянием p53 либо возрастает, либо снижается. Элементы TAD1 и TAD2 трансактивационного домена отвечают за активацию разных генов-мишеней. Инактивация одного из этих элементов не приводит к полной потере функции p53. Главенствующая роль в проявлении активности p53 принадлежит элементу TAD1. Считается, что p53 непосредственно оказывает только активирующее действие на гены-мишени. Репрессорный эффект p53 в отношении некоторых генов обеспечивается опосредованно, например за счет эффекторного действия p21. В последовательности трансактивационного домена не выявлено сайтов — «горячих точек мутаций», в отличие от ДНК-связывающего домена.

Центральный ДНК-связывающий домен определяет взаимодействие с консенсусными сайтами ДНК, регулируя промоторы генов, находящихся под контролем p53. Домен, обогащенный остатками пролина, необходим для взаимодействия с корепрессором Sin3 (корепрессор транскрипции в комплексе с гистондеацетилазой), он также обеспечивает стабильность p53. Домен, способствующий тетрамеризации, ответствен за формирование активного p53. С-концевой домен модулирует связывание p53 с консенсусными последовательностями ДНК. Этот домен с неупорядоченной вторичной структурой претерпевает аллостерические изменения, модулирующие активность p53. При этом считается, что домен действует как положительный регулятор. Благодаря выраженным основным свойствам за счет большого числа остатков лизина домен осуществляет сканирование структуры ДНК и обеспечивает взаимодействие p53 с мишенью, повышая аффинность p53 и увеличивая время жизни комплекса с ДНК. Имеются указания, что домен также участвует в механизмах взаимодействия p53 с Mdm2.

Все домены p53 могут претерпевать посттрансляционные модификации в клетке. Известно более 20 сайтов, которые могут быть ковалентно модифицированы. Эти структурные изменения модулируют функциональную активность p53. Наибольшее число модификаций приходится на домен, обеспечивающий тетрамеризацию. Аминокислотные остатки этого домена могут подвергаться транзитному ацетилированию, фосфорилированию, метилированию, убиквитинилированию, сумоилированию и неддилированию. Физиологически активная форма p53 в клеточном ядре — тетрамер, он имеет на два порядка более высокое сродство к ДНК, чем мономер. Переходы мономер — тетрамер происходят при транспорте p53 из цитоплазмы в ядро. Структурные изменения ответственного за олигомеризацию домена нарушают формирование тетрамера, что существенно изменяет функциональную активность p53. Взаимодействие p53 с ДНК сопровождается конформационными изменениями мономеров в структуре тетрамера.

Функциональная активность p53

Основная физиологическая активность p53 состоит в обеспечении ответных реакций клеток на различные генотоксические воздействия. Ключевыми являются 4 типа стрессорных воздействий: гипоксия, окислительный стресс, любые повреждения ДНК, голодание (по определенным компонентам, необходимым клетке). Для изменения продукции и концентрации тетрамерного p53 все эти воздействия

передаются посредством соответствующих сигнальных механизмов. Активированный сигналами p53 может блокировать клеточный цикл, снижать концентрацию Mdm2, активировать репарацию ДНК, стимулировать апоптоз, аутофагию и модулировать другие клеточные функции. Функциональная активность различается для ядерного и цитоплазматического пулов p53. Действие p53 осуществляется путем прямой активации или опосредованной супрессии различных генов (всего с учетом цепных реакций — до 500 генов), принимающих участие в обеспечении жизнедеятельности клетки; также p53 непосредственно влияет на соответствующие метаболические пути [14–16]. Участие p53 в ряде процессов рассмотрим подробно ниже.

Регуляция апоптоза. Одна из наиболее известных функций p53 — стимуляция апоптоза, программируемой гибели клетки. Нарушение этой функции приводит к неконтролируемой пролиферации трансформированных клеток. Несмотря на то что изменения структуры и инактивация p53 не являются ключевыми для опухолевой трансформации, нарушения функции белка способствуют росту опухоли. В нетрансформированных клетках любые повреждающие воздействия стимулируют активность гена *TP53* и продукцию p53, а также блокируют его деградацию. Поскольку ключевым механизмом, регулирующим концентрацию p53 в клетке, служит Mdm2-зависимый контур с обратной связью, мыши с нокаутом гена *MDM2* гибнут на ранних сроках эмбриогенеза, а животные с нокаутом также и гена *TP53* — выживают [17, 18]. Это указывает на фатальную роль гиперактивности p53. p53 активирует апоптоз по двум принципиально разным механизмам: стимуляции апоптотического каскада в ответ на внутриклеточные повреждения и активации апоптотического ответа на внешние сигналы посредством рецепторного механизма. Оба механизма включают большое число факторов, формирующих сигнальные каскады активации. Активация внутреннего каскада, по-видимому, в большей степени зависит от p53, чем активация внешнего. Индукция апоптоза обеспечивается как на уровне активности генов-мишеней, так и на уровне цитоплазматических факторов. p53 прежде всего активирует следующие гены: *PUMA/BBC3* (p53-upregulated modulator of apoptosis и BCL2 binding component 3), *NOXA* или *PMAIP1* (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1), *APAF1* (apoptotic protease activating factor 1), *BAX* (BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator), *ZMAT3* (zinc finger matrin-type 3) и микроРНК *miR-34a*. Главную роль в этом списке отводят гену *PUMA*, продукт которого, медиатор апоптоза, стимулируемый p53, представляет собой

белок, повышающий проницаемость митохондриальных мембран с последующей активацией каспаз. В большинстве опухолевых клеток все каскады апоптоза блокированы вследствие инактивации p53. Известно, что в опухолевых клетках даже одной дозы мутантного гена *TP53* достаточно для подавления апоптоза. Доминантный негативный эффект мутантного p53 в опухолевых клетках, проявляющийся несмотря на наличие одной неизменной копии гена, может объясняться угнетением транскрипции этой копии гена продуктами стимуляции мутантного гена.

Регуляция неканонических путей гибели клетки (некроптоз, параптоз) и p53 [19]. Помимо апоптоза, протекающего по классическому пути с активацией каспаз, выделяют неканонический каспазозависимый апоптоз, а также несколько других процессов гибели клетки, отличных и от апоптоза и от некроза. К таким особым протоколам клеточной гибели относят, в частности некроптоз, и параптоз. Эти пути клеточной гибели изучены гораздо хуже апоптоза. Некроптоз представляет собой ответную реакцию клетки на внешние, достаточно экстремальные воздействия, например окислительный стресс, и сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран. Гибель клеток при этом напоминает некроз. p53, как предполагается, может участвовать в развитии некроптоза, в частности за счет активации катепсина Q и изменения проницаемости митохондриальных мембран. Параптоз описывается как программируемая смерть клеток, сопровождающаяся набуханием митохондрий и эндоплазматического ретикула с вакуолизацией цитоплазмы. Причинами параптоза служат внешние факторы. Как и в случае некроптоза, роль p53 в этом механизме клеточной гибели изучена слабо. Имеются лишь предположения, позволяющие предполагать такую функцию p53.

p53 и аутофагия. Участвуя в различных механизмах гибели клетки, p53 имеет отношение и к аутофагии — процессу, направленному изначально на разрушение различных клеточных компонентов, включая органеллы. Аутофагия защищает клетки от действия различных неблагоприятных факторов, которые сопровождаются накоплением дефектных компонентов. Нарушения аутофагии наблюдаются в опухолевых клетках, частично они связаны с мутациями гена p53 [19, 20]. Подавление аутофагии благоприятствуют канцерогенезу, и поэтому исправление дефектов аутофагии может служить одним из направлений терапии рака. Блокирование аутофагии в результате изменения активности мутантных p53 осуществляется посредством воздействия на ряд фундаментальных процессов жизнедеятельности клеток. При нарушении активности p53 может,

например, повреждаться сигнальный путь, запускаемый 5'-АМФ-активируемой протеинкиназой (АМРК). АМРК индуцирует аутофагию, напрямую влияя на экспрессию ряда генов и на активность цитоплазматических белков. Кроме того, АМРК может стимулировать каскад PI3K/АКТ/mTOR (Phosphoinositide-3-kinase / Protein Kinase B / mechanistic target of rapamycin), который представляет собой один из наиболее важных сигнальных путей, осуществляющих регуляцию клеточного метаболизма. Кроме того, нарушение активности p53 может препятствовать аутофагии посредством репрессии гена *ATG12* [ген autophagy-related (Atg) protein 12], стабилизации белка HIF-1 и стимуляции синтеза митохондриального переносчика цитрата. Таким образом, как и в случае апоптоза, p53 оказывает многостороннее влияние на аутофагию, и его повреждения сказываются на этом направлении клеточной защиты.

Ферроптоз. Микроэлемент железо, как известно, играет в живых системах главенствующую роль в окислительно-восстановительных процессах. Гомеостаз этого микроэлемента обеспечивает нормальную работу всех органов и тканей. Недостаток железа, как и его избыток, приводит к патологии, иногда весьма серьезной. Обнаружено, что p53 влияет на поступление, хранение, а также использование ионов железа на системном и клеточном уровнях. В частности, p53 регулирует активность ключевых генов обмена железа, в том числе гена гепсидина — фактора, обеспечивающего гомеостаз железа в организме [21]. Участие p53 в обмене этого микроэлемента предполагает его роль в механизмах клеточной гибели, известной как «ферроптоз». Ферроптоз — разновидность клеточной гибели, отличающаяся от апоптоза и связанная с окислением липидов под влиянием ионов железа. Контроль ферроптоза осуществляется как путем регуляции генной активности, так и непосредственно на уровне обменных процессов. Нарушения механизмов ферроптоза найдены в опухолевых клетках при дефектах p53 [22].

Репарация некротических генотоксических повреждений. Одна из нормальных функций p53 — запуск молекулярных механизмов восстановления повреждений, вызванных действием умеренных генотоксических факторов. Различные изменения в структуре генетического материала могут приводить к появлению соматических мутаций, которые в конце концов способствуют канцерогенезу, а также вызывают другие нежелательные нарушения функционирования клеток и далее клонов этих клеток. Несмотря на то что каждое клеточное деление вносит ошибки в реплицирующуюся ДНК [23], механизмы своевременного и эффективного исправ-

ления этих ошибок позволяют избежать серьезных проблем: большая часть нарушений устраняется. Естественно, что в стрессовых ситуациях число повреждений возрастает, и требуются специальные дополнительные мероприятия для их устранения. В механизмах репарации генотоксических изменений p53 играет существенную роль [24]. Считается, что p53 может непосредственно участвовать в распознавании сайтов повреждения молекул ДНК и даже исправлять ошибки, например связанные с включением некомплементарных нуклеотидов. Кроме того, p53 может влиять на многочисленные факторы репарации, модулируя их активность как прямо, так и опосредованно на уровне экспрессии соответствующих генов. Репарация повреждений ДНК также становится более эффективной за счет способности p53 временно блокировать клеточный цикл. Предполагается, что репарационная функция p53 — эволюционно наиболее древняя.

Клеточная выживаемость. Помимо повышения выживаемости клеток путем влияния на эффективность репарации повреждений ДНК, p53 при стрессах обеспечивает метаболический гомеостаз. Опять-таки, эти эффекты связаны как с прямым действием на белковые факторы клетки, так и со стимуляцией экспрессии ряда генов. Метаболическая роль p53 более подробно рассмотрена ниже.

Инвазия и подвижность клеток. Изучение функциональной недостаточности p53 в опухолевых клетках показало, что помимо дефекта основной активности этого фактора, блокирования апоптоза, мутантные p53 способствуют метастазированию вследствие увеличения клеточной подвижности и инвазивности [25]. В отличие от опухолей с полной утратой гена *TP53*, при точечных мутациях может наблюдаться эффект усиления указанной функции. Измененные p53, утратившие главную активность, могут нарушать межклеточные контакты, ослабляя их. Это приводит к повышению способности клеток диссеминировать с выходом за границы солидных опухолей. В то же время такой эффект сам по себе недостаточен для интенсивного метастазирования. Предполагается, что мутантные p53 воздействуют на другой фактор — p63, который имеет непосредственное отношение к процессам образования метастазов. p53 напрямую ингибирует p63, связываясь с ним и формируя неактивный комплекс. Блокирование p63 в свою очередь способствует нарушению механизмов контроля клеточной адгезии и, таким образом, активирует инвазию и метастазирование [26].

p53 и старение. Роль белка p53 в процессах старения довольно противоречива [27, 28]. Известно, что у животных с дефектами соответствующего гена продолжительность жизни

снижена, но в основном вследствие раннего возникновения опухолей. Это подтверждается уменьшением продолжительности жизни больных с наследственным дефектом гена *TP53*. На клеточном уровне обеспечение жизнеспособности зависит от значимости повреждающих воздействий. Таким образом, в нестрессовых ситуациях, когда не возникает выраженных повреждений генетического материала, p53 способствует продлению жизни, а в условиях сильного стресса он может оказывать противоположный эффект. Предполагается, что влияние p53 на старение зависит от носительства вариантов *TP53* (Arg72Pro) [29]. Помимо влияния на продолжительность жизни организма, p53 ускоряет старение на клеточном уровне, в частности за счет ареста пролиферации.

Таким образом, следует различать влияние p53 на старение отдельных клеток и на старение организма в целом. Клеточное старение определяется как состояние, характеризующееся продолжительным и обычно необратимым блокированием клеточного цикла. Старение сопровождается различными фенотипическими проявлениями: изменением морфологии клетки, ремоделированием хроматина, репрограммированием метаболизма и секрецией провоспалительных факторов. Эти изменения тормозят пролиферацию старых и поврежденных клеток. При физиологических условиях регуляция клеточного старения является адаптивным механизмом для выживания организма. В зависимости от величины стрессорных воздействий клеточный ответ варьирует от транзиторной блокады клеточного цикла до активации апоптоза, аутофагии или некроза. Указанные возможные исходы в значительной степени зависят от содержания активного p53 в клетке, а также модулирующих активность p53 внутренних факторов. Необходимо отметить, что влияние p53 на клеточное старение проявляется двойственно. В зависимости от типа клетки, ее физиологического состояния, состояния окружающих тканей и повреждающего агента p53 либо усиливает, либо подавляет процессы клеточного старения. Таким образом, клеточное старение может не только служить защитным механизмом для организма, но и приводить к общим неблагоприятным последствиям.

Дифференцировка. При низкой концентрации p53 в присутствии соответствующих факторов происходит формирование и пролиферация стволовых клеток, а возрастание концентрации p53 стимулирует начало дифференцировки [30]. Изучение поведения клеток мыши и человека в культуре показало, что отсутствие p53 (нокаут) способствует формированию индуцированных стволовых клеток из фибробластов.

Стимуляция синтеза p53 приводит к началу дифференцировки и уменьшению количества индуцированных стволовых клеток. Предполагается, что снижение активности p53 при формировании стволовых клеток связано с его модифицированными изоформами и угнетением активности. Реактивация p53 способствует его транскрипционной функции и началу дифференцировки. При этом вклад p53 в процессы дифференцировки не является решающим. Это подтверждают эксперименты с нокаутными по гену *TP53* мышами и изучением синдрома Ли — Фраумени.

Ангиогенез. p53 обладает способностью регулировать ангиогенез и артериогенез. Эти свойства фактора проявляются прежде всего при подавлении его активности в опухолевых тканях. Мутации p53 способствуют усилению кровоснабжения опухолей за счет ангиогенеза. Ишемия — главный стимул ангиогенеза, подавляемого функциональным p53. Соответственно инактивация фактора снимает ингибирование роста сосудов, что может быть использовано при терапии ишемических состояний путем подавления активности p53 [31].

Ремоделирование тканей. Участие p53 в процессах клеточной пролиферации дает право предполагать его влияние на процессы ремоделирования поврежденных тканей [32]. Эта роль p53 отражена на примере гипертрофии кардиомиоцитов в [33]: авторы работы предполагают, что на начальных стадиях гипертрофии имеет место независимая от p53 активация митохондриальной функции. В дальнейшем, на стадии возникновения повреждений, активация p53 способствует гипертрофии. Скорее всего, участие p53 в ремоделировании связано с косвенным действием на тканевом уровне. Активация p53 в ответ на многочисленные внешние факторы вызывает, как указано выше, многочисленные изменения в клетках, которые могут выступать в качестве адаптивных, но также могут приводить к выбраковке клеток со сниженной жизнеспособностью. Таким образом, и в этом случае конечный результат активации p53 неоднозначен.

Роль p53 в гомеостазе клеточного метаболизма. Наиболее известна и хорошо изучена способность p53 контролировать последствия различных генотоксических воздействий, с чем, в частности, связана его супрессорная функция в отношении опухолевого роста. Однако регуляция апоптоза полностью не описывает всех возможных проявлений активности p53 [34]. Многочисленные, в основном модельные, исследования показывают, что p53 принимает прямое или опосредованное участие во многих жизненно важных процессах в клетках. Вместе с тем, несмотря на такую много-

функциональность, p53 не является абсолютно необходимой составляющей клеточного метаболизма в широком смысле. Полное отсутствие экспрессии гена у нокаутных животных не сопровождается их гибелью, по крайней мере на протяжении достаточно длительного периода онтогенеза. Мутации гена в опухолевых клетках не только не приводят к гибели, но способствуют приобретению свойства иммортализованности. Наследственные аномалии p53 также проявляются отсроченно. В то же время однозначно установлено, что, помимо ответных реакций на стрессовые ситуации, p53 вовлечен в непатологические процессы клеточного метаболизма. Это влияние обеспечивается как механизмами регуляции транскрипции множества генов, так и непосредственным взаимодействием с различными белками цитозоля. Опять-таки, такое влияние носит модулирующий характер и не является определяющим. Именно поэтому нарушения функции p53 не критические: они обнаруживаются при многих патологиях, не связанных с канцерогенезом. Роль p53 в обеспечении жизнеспособности нормальных клеток и влияние этого белка на метаболизм углеводов, липидов, аминокислот и нуклеиновых кислот мы рассмотрим ниже.

Влияние p53 на углеводный обмен. Метаболический стресс, связанный с транзиторным дефицитом глюкозы, активирует p53, что способствует выживанию клеток за счет снижения, например, пролиферативной активности [35]. Эта активация p53 в опухолевых клетках обеспечивает возможность пролиферации в условиях недостатка пищевых ресурсов. Дефекты p53 приводят к угнетению активности цитохромоксидазы и, соответственно, к торможению окислительного фосфорилирования. Это также может служить причиной возрастания интенсивности гликолиза в опухолевых клетках и проявления эффекта Варбурга. Данный механизм подтверждает быстрая утомляемость мышей с нокаутом гена при нагрузках. p53 регулирует энергетический обмен, воздействуя на гликолиз и функции митохондрий. В норме p53 способствует преобладанию окислительного фосфорилирования над гликолизом. Центральным механизмом регуляции является трансактивация гена *SCO2* (synthesis of cytochrome c oxidase) — фактора сборки цитохромоксидазы, который влияет на уровень окислительного фосфорилирования. Кроме того, p53 активирует ген *GLS2* (glutaminase 2 — глутаминаза 2), способствующей утилизации глутамината в качестве источника энергии. Под влиянием p53 репрессируются гены транспортеров глюкозы *GLUT1* и *GLUT4* (Glucose Transporter 1 и 4) и активируются гены ингибиторов гликолиза *RRAD* (prostate adenocarcinoma) и *TIGAR* (TP53

Induced Glycolysis Regulatory Phosphatase). Также p53 напрямую подавляет активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нарушения активности мутантных p53 объясняют изменения энергетического обмена в опухолевых клетках.

Влияние p53 на обмен липидов. Помимо роли в углеводном обмене, p53 участвует в регуляции гомеостаза липидов [34], оказывая влияние на синтез, транспорт, хранение и катаболизм триглицеридов, холестерина и других липидов. Частично эта функция осуществляется путем регуляции активности ключевых генов липидного обмена. Однако имеет место также непосредственное воздействие на белки. Так, ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лимитирующего фермента пентозофосфатного шунта, подавляет образование NADPH и, соответственно, угнетает синтез жирных кислот. В зависимости от ситуации p53 модулирует синтез, транспорт и катаболизм отдельных липидов. Считается, что p53 играет ключевую роль в обмене сфинголипидов — участников многих сигнальных путей, обеспечивающих регуляцию пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Участие в обмене углеводов и липидов проясняет роль p53 в патогенезе обменных заболеваний, а также в изменении метаболизма этих важнейших энергетических молекул в опухолевых клетках.

Влияние p53 на обмен аминокислот. Поскольку p53 участвует в регуляции многих обменных процессов, неудивительно, что обмен аминокислот также прямо или опосредованно модулируется этим фактором [36]. Одна из точек регуляции — ген *GLS2* (Glutaminase 2), продукт которого, глутаминаза, обеспечивает дезамидирование глутамината с образованием глутаминовой кислоты и ионов аммония. Дефицит некоторых аминокислот также вызывает активацию p53 со всеми вытекающими последствиями. Особо следует указать на роль p53 в метаболизме серина и пролина. p53 репрессирует гены обмена мочевины, усиливая продукцию полиаминов.

Влияние p53 на обмен нуклеотидов. p53 принимает активное участие в репарации нефатальных повреждений ДНК. Процессы репарации требуют стимуляции синтеза всех необходимых для этого нуклеотидов, и, таким образом, p53 непосредственно связан с метаболизмом нуклеотидов, влияя на синтез пуринов и пиримидинов [37]. В то же время в ряде случаев p53 ингибирует синтез нуклеотидов, например, регулируя продукцию microRNA-34a, которая репрессирует активность инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы — ключевого фермента биосинтеза ГТФ (гуанозинтрифосфат, пуриновый нуклеотид) [38], что необходимо для ограничения пролиферативной активности. Блокирование образования нуклеотидов имеет

место также при дефиците аминокислот, например серина и глутамин. Опять-таки, p53 проявляет двойственную активность, то есть модулирует обмен нуклеотидов. Эта функция p53 в отношении обмена нуклеотидов осуществляется также на уровне пентозофосфатного цикла.

Антиоксидантная функция p53. Одна из индуцируемых p53 мишеней — ген *TIGAR*, кодирующий регулятор гликолиза и апоптоза. Продукт этого гена за счет снижения содержания фруктозо-2,6-бисфосфата способствует активации пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы. В результате повышается концентрация восстанавливающих продуктов пентозофосфатного шунта и глутатиона, который блокирует образование активных форм кислорода [39]. Антиоксидантная функция p53, по-видимому, поддерживается постоянно и снижает риск повреждений ДНК в обычных условиях, когда стрессорные воздействия не являются экстремальными.

Мутации гена *TP53*

Исследования гена в нормальных и опухолевых клетках показали, что структурные изменения гена *TP53* и его белкового продукта, как уже указывалось, имеют место в 50 % трансформированных клеток, при этом весьма часто клетки опухолей содержат увеличенное в несколько раз количество p53. Анализ экспрессии гена указывает, что его транскрипционная активность меняется незначительно, а информационная РНК всегда определяется. Таким образом, регуляция концентрации p53 происходит после трансляции. В опухолевых клетках чаще всего наблюдается нарушение структуры p53 в результате соматических мутаций [40]. Наследуемые в популяциях мутации встречаются редко. Эти мутации проявляются в виде синдрома Ли — Фраумени или сходных с ним синдромов. Синдром Ли — Фраумени наблюдается у гетерозиготных носителей мутантных генов и ассоциирован прежде всего с резким возрастанием степени риска возникновения злокачественных новообразований. Соматические мутации гена *TP53* — наиболее частые изменения в геноме злокачественных клеток [23]. Кроме того, мутации других генов, влияющих на активность p53, также встречаются в опухолевых клетках, что в еще большей степени указывает на значимость этого белка для канцерогенеза. Изменение функциональной активности p53 представляет собой решающее звено в селекции злокачественных клеток. Среди тысяч известных к настоящему времени мутаций гена *TP53* (число идентифицированных мутаций на текущий день составляет около 30 000 [41])

обнаруживаются главным образом миссенс-мутации, в меньшей степени — нонсенс-мутации, а также indel-мутации. Известны так называемые горячие точки гена *TP53*, повреждения в которых наиболее часто встречаются в раковых клетках. Скорее всего, это отражение селекции наиболее значимых для подавления функции p53 мутаций. Среди изменений гена выявляют как мутации с подавлением функции вплоть до полной блокады экспрессии гена, так и мутации с возрастанием или изменением функции. Последние характеризуются доминантным негативным эффектом. Частота встречаемости мутаций по функциональным доменам p53 распределяется следующим образом: больше всего изменений приходится на ДНК-связывающий домен, в меньшей степени страдают другие домены. Особую группу мутаций составляют те, которые локализируются в домене, ответственном за тетрамеризацию. Повреждения гена *TP53* обнаруживают и в экзонных областях, и в интронах.

Опухоли различного происхождения отличаются по частоте возникновения мутаций в гене *TP53*. В большинстве опухолей по значимости влияния на канцерогенез мутации *TP53* стоят на первом месте. В работе [41] отмечено, что наиболее характерны мутации гена *TP53* для глиобластом, некоторых опухолей почек, плоскоклеточного рака головы и шеи, опухолей яичников, мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легких, рака желудка, холангиокарциномы, гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы и рака поджелудочной железы (частота выявления до 60 %). В некоторых опухолях большее значение имеют мутации других генов. В частности, значительно реже возникают мутации *TP53* при злокачественных гемопоэтических опухолях. Изучение особенностей изменения гена *TP53* при опухолях показало, что встречаются случаи изменения одной копии гена и полная инактивация копии нормального гена, например, в результате хромосомных перестроек, а также случаи негативного влияния мутантного гена при сохранении нормального аллеля, что говорит о доминантности измененного аллеля. Наиболее часты однонуклеотидные замены. Чаще всего изменения обнаруживают в 12 положениях гена. На долю каждой из этих мутаций приходится более 1 % всех изменений в гене. Большая часть «горячих точек» приходится на экзоны 5–8, кодирующие ДНК-связывающий домен, и С-концевой домен, обеспечивающий олигомеризацию. Помимо мутаций в экзонах, кодирующих белок, частыми находками являются изменения некодирующих участков гена *TP53*. Эти мутации опосредованно влияют на функциональную активность белка.

Определенный эффект в отношении активности p53, по-видимому, оказывают варианты гаплотипа, то есть полная нуклеотидная последовательность каждого из двух аллелей гена. Понятно, что изначальный гаплотип до соматической мутации наследуется по классическому варианту.

Полиморфизм гена *TP53* и влияние наследуемых вариантов гена на течение разных заболеваний

К настоящему времени, согласно данным базы Ensembl, для гена *TP53* выявлено около 100 полиморфных сайтов — однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [42]. Пока еще нет окончательных сведений о полной нейтральности всех вариантов этих полиморфных сайтов или об их негативной роли. Однако для некоторых сайтов установлена разница в проявлении свойств белков, кодируемых этими вариантами гена *TP53*. Так, на протяжении нескольких лет особое внимание уделяют полиморфному сайту, который соответствует 72-му кодону 4-го экзона *TP53* [43]. Известны два варианта этого сайта: один кодирует аминокислоту аргинин (*TP53*-Arg72), другой — пролин (*TP53*-Pro72). Минорный вариант гена, *TP53*-Pro72, встречается в популяциях с частотой от 10 до 50 %. В многочисленных исследованиях показано, что более частый вариант белка, p53-Arg72, обладает повышенной способностью активировать апоптоз, возможно, посредством митохондриального механизма. В то же время редкий вариант белка эффективнее блокирует клеточный цикл и способствует репарации. Имеются также данные, что наследуемые гаплотипы — сочетания вариантов полиморфных сайтов — могут по-разному влиять на возникновение и проявление соматических мутаций *TP53*. Вероятно, гаплотипы различаются по характеру экспрессии *TP53*. Предполагается, что менее часто встречающийся вариант, *TP53*-Pro72, более древний по сравнению с вариантом *TP53*-Arg72, который возник в результате отбора, так как p53-Arg72 по ряду своих проявлений имеет преимущества. Показано, что p53-Arg72 более эффективно стимулирует гены, ответственные за продукцию цитокина LIF, апоптоз и тканевое ремоделирование [43], и его влияние на процессы ремоделирования тканей наиболее выражено. На клеточной культуре (Saos-2 человека) активация гена *PERP* под влиянием p53-Arg72 в 30 раз выше, чем под влиянием p53-Pro72 [44]. Активность этого варианта p53 связана с клеточной адгезией и апоптозом. Различие функциональных свойств вариантов гена *TP53* служит основанием для изучения роли этих вариантов

при различных патологиях, не связанных с канцерогенезом [45, 46]. Участие p53 в ремоделировании тканей предполагает возможность вовлечения белка в патогенез ряда заболеваний. Поэтому не исключена вероятность различного влияния вариантов гена на течение процессов восстановления функций поврежденных тканей. Действительно, найдены некоторые, например сердечно-сосудистые, заболевания, в зависимости от гомо- или гетерозиготного носительства указанных вариантов гена *TP53*. Отмечается влияние отдельных вариантов на развитие диабета 2-го типа [47, 48].

Второй по значимости полиморфный сайт (rs1800371, G/A) в гене *TP53* — положение, соответствующее 47-му аминокислотному остатку в полипептидной цепи. Частота 47Ser достигает 8 % у африканцев, в других популяциях вариант встречается редко. Недавно было обнаружено, что сайт Pro47Ser также имеет отношение к проявлению активности p53. В модели на мышах показано, что носительство варианта 47Ser повышает риск возникновения опухолей. Этот же вариант способствует толерантности клеток к генотоксическим агентам. Предполагается, что минорный вариант дефектен в отношении трансактивации ряда генов, таких как *GLS2* и *SCO2*, продукты которых принимают участие в клеточном метаболизме. Так как продукт гена *SCO2* имеет отношение к ферроптозу, клетки, продуцирующие вариант 47Ser, менее чувствительны к агентам, стимулирующим ферроптоз [49].

Еще один значимый для канцерогенеза полиморфный сайт, rs78378222 A/C, расположен в области сигнала полиаденилирования. На основании метаанализа установлено, что редкий вариант этого полиморфного сайта, rs78378222 A > C, — фактор риска развития злокачественных новообразований различной локализации [50].

Фибриллогенные свойства ряда мутантных p53

Исследование свойств мутантных p53, обнаруживаемых в опухолевых клетках, показало, что достаточно часто мутантные варианты обладают способностью формировать фибриллы, которые *in vitro* и *in vivo* соответствуют фибриллам, выявляемым при амилоидозах [51, 52]. Образование амилоидоподобных структур связано с инактивацией p53. Таким образом, в опухолевых клетках аккумулируется неактивный p53.

Известно, что фибриллогенез лежит в основе группы заболеваний — амилоидозов. Истинные амилоидозы характеризуются внеклеточным образованием амилоида, сложной мультикомпонентной субстанции. Формирующиеся из p53

фибриллы накапливаются в опухолевых клетках, и, таким образом, эти агрегаты мутантного p53 на самом деле представляют собой не амилоид, а лишь амилоидоподобный материал. Более того, обычно фибриллы p53 обнаруживаются в структурах ядра. Вместе с тем образование этих фибриллярных агрегатов отрицательно влияет на функции p53, не сказываясь на жизнеспособности опухолевых клеток. Способные к олигомеризации мутантные p53 утрачивают свою физиологическую активность и не обладают онко-супрессорными свойствами.

Связанная с олигомеризацией потеря онко-супрессорного действия p53 предполагает возможность реактивации белка для подавления роста опухолей [53]. Особое внимание уделяют низкомолекулярным соединениям, которые могут влиять на олигомеризацию p53. К таким соединениям относится PRIMA-1 (2,2-бис(гидроксиметил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-он) [54], которое после преобразования в активное производное блокирует тиоловые группы, в том числе и в коровом домене p53 [55, 56], что нарушает олигомеризацию и способствует реактивации p53. В модельных экспериментах это соединение активирует апоптоз в опухолевых клетках.

Некоторые мутантные варианты p53 способствуют олигомеризации немутантных p53. Соматические мутации могут рассматриваться как связанные с возрастанием функции (в данном случае — с увеличением сродства мономеров друг к другу). Это явление объясняет подавление апоптоза в опухолевых клетках, несущих только одну копию мутантного гена *TP53*.

Функции p53 и сходных с ним белков

Отсутствие выраженных последствий нокаута гена *TP53* на онтогенез у животных, по-видимому, объясняется тем, что существуют аналоги гена и белка, функции которых в определенной степени перекрываются [57]. К семейству сходных с p53 белков относятся p63 и p73, которые обладают некоторыми видами функциональной активности p53, различаясь при этом по ткане- и геноспецифичности. p63 и p73 структурно сходны с p53, но содержат дополнительные домены. Кроме того, все белки семейства p53 представлены изоформами. Это обстоятельство в значительной мере усложняет получение однозначных представлений о функционировании p53 и сходных с ним белков как в норме, так и в условиях патологии, в том числе при канцерогенезе. Обнаружение множественных функций p53 вызывает необходимость выделения наиболее значимых активностей этого белка. Скорее всего, супрессорная активность p53 в отношении

опухолевого роста не главная и, вероятно, представляет собой побочную функцию, возникшую в процессе эволюции. Кроме того, возможно, что p53 не является истинным супрессором, так как его активность в 50 % опухолей не изменена. Это говорит о том, что p53 не блокирует канцерогенез, а угнетение его активности лишь способствует возникновению новых мутаций. Основная же функция p53 связана с клеточным ответом на различные генотоксические стрессы. Так как каждое деление клеток, точнее репликация генома, сопровождается внесением изменения в ДНК, контролирующая роль p53 заключается в блокаде пролиферации и в устранении поврежденных клеток, что позволяет избежать ошибок, которые влекут за собой серьезные проблемы для последующей нормальной клеточной жизни в структуре тканей и органов.

Заключение

До сих пор p53 позиционируется как один из главных опухолевых супрессоров. Нарушения функции p53 имеют место в 50 % случаев рака различной локализации. Однако противоопухолевая активность этого фактора наиболее яркая, но далеко не основная. p53 представляет собой многофункциональный белок, принимающий участие во многих процессах жизнедеятельности клеток и организмов. При этом весьма четко прослеживается двойственная разнонаправленная роль p53. Поэтому, скорее всего, p53 выступает в качестве модулятора клеточной активности. Утрата p53 не приводит к клеточной гибели: напротив, в ряде случаев достигается состояние иммортализованности. В то же время такие клетки уходят от контролирующего влияния сигналов целого организма.

В кратком обзоре представлены наиболее значимые функциональные свойства p53. Ниже мы суммируем известные в настоящее время множественные функции p53, а также отмечаем проблемные вопросы, которые должны быть решены в ближайшем будущем.

Известные к настоящему времени неоспоримые факты физиологической роли p53

1. Ген *TP53* представляет собой критический ген — супрессор опухолей, который изменен в 50 % всех злокачественных опухолей человека. В то же время мутации *TP53* не являются первопричиной канцерогенеза.
2. При отсутствии стресса содержание p53 в клетках находится на низком уровне вследствие протеасомной деградации.
3. Наиболее значимым механизмом разрушения p53 является взаимодействие с убиквитинлигазой Mdm2. Регуляция активности

p53 осуществляется посредством нескольких контуров обратной связи.

4. Ген *TP53* активируется в ответ на многие стрессовые стимулы, включая активацию онкогенов и повреждения ДНК.
5. Активный p53 напрямую влияет на транскрипцию приблизительно 500 генов и опосредованно — на множество других генов, а также контролирует различные клеточные процессы.
6. p53 регулирует транскрипцию с помощью трансактивационного, обогащенного пролином, и ДНК-связывающего доменов. Регуляция активности осуществляется с участием С-концевого домена.
7. p53 воздействует на большое число регуляторных последовательностей в геномах.
8. В нетрансформированных клетках p53 индуцирует апоптоз — главным образом путем прямой активации транскрипции генов проапоптотических белков подсемейства BHLH/PUMA и в меньшей степени — NOXA.
9. Мутирование гена в опухолевых клетках часто сопровождается возрастанием концентрации p53, в частности, за счет формирования олигомерных форм белка.
10. Антиамилоидогенные факторы реактивируют олигомеризующиеся молекулы p53 и способствуют проявлению его супрессорного эффекта.
11. p53 по-разному влияет на метаболические процессы в зависимости от ткани и фазы онтогенеза.
12. Существуют различные варианты p53, обусловленные альтернативным сплайсингом и посттрансляционными модификациями.
13. Комбинированная потеря p53-зависимых эффекторов апоптоза PUMA и NOXA и p21, фактора ареста клеточного цикла и клеточного старения, не может быть причиной спонтанного развития опухолей.
14. Индукция апоптоза посредством PUMA и NOXA считается критической для уничтожения опухолевых клеток лекарственными средствами, которые активируют *TP53* и другие эффекторы.
15. Полная утрата физиологических функций p53 в результате наследственных повреждений гена не является абсолютно критичной для жизнеспособности организма.
16. Помимо p53 существуют гомологи белка с частично аналогичными функциями, которые могут восполнять утраченные активности p53.

Наиболее важные невыясненные вопросы о физиологических функциях p53

1. Какие функции p53 наиболее важны?
2. Какое значение имеют многочисленные структурные варианты p53 (разные продукты

транскрипции посттрансляционной модификации)?

3. Каково соотношение физиологических активностей p53 в конкретных условиях?
4. Что определяет тканеспецифичность физиологической активности p53?
5. Какие факторы среды модулируют активность p53?
6. Каковы ключевые гены-мишени p53 и эффекторные пути супрессии опухолей в разных тканях человека?
7. Каким образом можно реактивировать p53 или повысить его активность в опухолевых клетках?
8. Какие процессы и гены-мишени, активируемые p53, являются критичными для предотвращения рака?
9. Что определяет запуск апоптоза или сохранение жизнеспособности клеток при активации p53? Каковы механизмы тканеспецифичности этого влияния?
10. Как протекает индуцированный p53 апоптоз в нетрансформированных и злокачественных клетках?

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Я. Гудкова* — анализ литературы по клиническим аспектам p53, подготовка разделов, касающихся участия p53 в обмене веществ и его роли в патологии; *О.И. Антимона* — подбор литературы, редактирование рукописи, оформление статьи в соответствии с правилами журнала; *М.М. Шавловский* — анализ литературы по исследованиям функций p53, подготовка рукописи, общее руководство написанием и оформлением статьи.

Additional information

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the study and the article preparation, as well as read and approved the final version before its publication. Author contribution is assigned as follows: *A. Ya. Gudkova* — analysis of the literature on clinical aspects of p53, preparation of the sections concerning the involvement of p53 in metabolism and its role in pathology; *O.I. Antimonova* — selecting of the literature, editing of the manuscript, formatting the article in accordance with the requirements of the journal; *M.M. Shavlovsky* — analysis of the literature on studies of p53 functions, preparation of the manuscript, general supervision of design and submission of the article.

Список литературы

- Chang C., Simmons D.T., Martin M.A., Mora P.T. Identification and partial characterization of new antigens from simian virus 40-transformed mouse cells // *J. Virol.* 1979. Vol. 31, No. 2. P. 463–471. DOI: 10.1128/jvi.31.2.463-471.1979
- Kress M., May E., Cassingena R., May P. Simian virus 40-transformed cell express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum // *J. Virol.* 1979. Vol. 31, No. 2. P. 472–483. DOI: 10.1128/jvi.31.2.472-483.1979
- DeLeo A.B., Jay G., Appella E. et al. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. Vol. 76, No. 5. P. 2420–2424. DOI: 10.1073/pnas.76.5.2420
- Harris C.C. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88, No. 20. P. 1442–1455. DOI: 10.1093/jnci/88.20.1442
- Oren M., Levine A.J. Molecular cloning of a cDNA specific for the murine p53 cellular tumor antigen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983. Vol. 80, No. 1. P. 56–59. DOI: 10.1073/pnas.80.1.56
- Finlay C.A., Hinds P.W., Levine A.J. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation // *Cell.* 1989. Vol. 57, No. 7. P. 1083–1093. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90045-7
- Barboza J.A., Liu G., Ju Z. et al. p21 delays tumor onset by preservation of chromosomal stability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103, No. 52. P. 19842–19847. DOI: 10.1073/pnas.0606343104
- Liu G., Parant J.M., Lang G. et al. Chromosome stability, in the absence of apoptosis, is critical for suppression of tumorigenesis in Trp53 mutant mice // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36, No. 1. P. 63–68. DOI: 10.1038/ng1282
- Lane D.P., Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? // *Genes Dev.* 1990. Vol. 4, No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1101/gad.4.1.1
- Aubrey B.J., Kelly G.L., Janic A. et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? // *Cell Death Differ.* 2018. Vol. 25, No. 1. P. 104–113. DOI: 10.1038/cdd.2017.169
- Lane D.P. Cancer. p53, guardian of the genome // *Nature.* 1992. Vol. 358, No. 6381. P. 15–16. DOI: 10.1038/358015a0
- Brooks C.L., Gu W. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond // *Mol. Cell.* 2006. Vol. 21, No. 3. P. 307–315. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.01.020
- Sullivan K.D., Galbraith M.D., Andrysik Z., Espinosa J.M. Mechanisms of transcriptional regulation by p53 // *Cell Death Differ.* 2018. Vol. 25, No. 1. P. 133–143. DOI: 10.1038/cdd.2017.174
- Vousden K.H., Lane D.P. p53 in health and disease // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 8, No. 4. P. 275–283. DOI: 10.1038/nrm2147
- Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биологической химии.* 2007. Т. 47. С. 3–52.
- Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53 // *Успехи биологической химии.* 2010. Т. 50. С. 447–516.
- Michael D., Oren M. The p53 and Mdm2 families in cancer // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2002. Vol. 12, No. 1. P. 53–59. DOI: 10.1016/s0959-437x(01)00264-7
- Montes de Oca Luna R., Wagner D.S., Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53 // *Nature.* 1995. Vol. 378, No. 6553. P. 203–206. DOI: 10.1038/378203a0
- Ranjan A., Iwakuma T. Non-canonical cell death induced by p53 // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, No. 12. P. 2068. DOI: 10.3390/ijms17122068
- Cordani M., Butera G., Pacchiana R., Donadelli M. Molecular interplay between mutant p53 proteins and autophagy in cancer cells // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2017. Vol. 1867, No. 1. P. 19–28. DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.11.003
- Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 138, No. 2. P. 253–262. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06638.x
- Gnanapradeepan K., Basu S., Barnoud T. et al. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018. Vol. 9. P. 124. DOI: 10.3389/fendo.2018.00124
- Zhang L., Vijg J. Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging // *Annu. Rev. Genet.* 2018. Vol. 52. P. 397–419. DOI: 10.1146/annurev-genet-120417-031501
- Chen J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6, No. 3. P. a026104. DOI: 10.1101/cshperspect.a026104
- Muller P.A.J., Vousden K.H., Norman J.C. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion // *J. Cell Biol.* 2011. Vol. 192, No. 2. P. 209–218. DOI: 10.1083/jcb.201009059
- Woodstock D.L., Sammons M.A., Fischer M. p63 and p53: collaborative partners or dueling rivals? // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 701986. DOI: 10.3389/fcell.2021.701986
- Wang Y., Blandino G., Oren M., Givol D. Induced p53 expression in lung cancer cell line promotes cell senescence and differentially modifies the cytotoxicity of anti-cancer drugs // *Oncogene.* 1998. Vol. 17, No. 15. P. 1923–1930. DOI: 10.1038/sj.onc.1202113
- Mijit M., Caracciolo V., Melillo A. et al. Role of p53 in the regulation of cellular senescence // *Biomolecules.* 2020. Vol. 10, No. 3. P. 420. DOI: 10.3390/biom10030420
- Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans // *Cell Cycle.* 2008. Vol. 7, No. 2. P. 158–163. DOI: 10.4161/cc.72.5249
- Levine A.J., Puzio-Kuter A.M., Chan C.S., Hainaut P. The role of the p53 protein in stem-cell biology and epigenetic regulation //

- Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2016. Vol. 6, No. 9. P. a026153. DOI: 10.1101/cshperspect.a026153
31. Pfaff M.J., Mukhopadhyay S., Hoofnagle M. et al. Tumor suppressor protein p53 negatively regulates ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis // *J. Vasc. Surg.* 2018. Vol. 68, No. 6S. P. 222S–233S.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.055
 32. Regulski M.J. Cellular senescence: what, why, and how // *Wounds.* 2017. Vol. 29, No. 6. P. 168–174.
 33. Nomura S., Satoh M., Fujita T. et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 4435–4452. DOI: 10.1038/s41467-018-06639-7
 34. Krstic J., Reinisch I., Schupp M. et al. p53 functions in adipose tissue metabolism and homeostasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 2622. DOI: 10.3390/ijms19092622
 35. Schwartzberg-Bar-Yoseph F., Armoni M., Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters *GLUT1* and *GLUT4* gene expression // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, No. 7. P. 2627–2633. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-0846
 36. Lacroix M., Riscal R., Arena G. et al. Metabolic function of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer // *Mol. Metab.* 2020. Vol. 33. P. 2–22. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.10.002
 37. Schmidt V., Nagar R., Martinez L.A. Control of nucleotide metabolism enables mutant p53's oncogenic gain-of-function activity // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No. 12. P. 2759. DOI: 10.3390/ijms18122759
 38. Kim H.-R., Roe J.-S., Lee J.-E. et al. A p53-inducible microRNA-34a downregulates Ras signaling by targeting IMPDH // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 418, No. 4. P. 682–688. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.077
 39. Sablina A.A., Budanov A.V., Ilyinskaya G.V. et al. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11, No. 12. P. 1306–1313. DOI: 10.1038/nm1320
 40. Giacomelli A.O., Yang X., Lintner R.E. et al. Mutational processes shape the landscape of *TP53* mutations in human cancer // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, No. 10. P. 1381–1387. DOI: 10.1038/s41588-018-0204-y
 41. Hainaut P., Pfeifer G.P. Somatic *TP53* mutations in the era of genome sequencing // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6, No. 11. P. a026179. DOI: 10.1101/cshperspect.a026179
 42. Gene: *GSTP1* ENSG00000084207 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Variation_Gene/Table?db=core;g=ENSG000000141510;r=17:7661779-7687538. Дата обращения: 17.03.2022.
 43. Jeong B.-S., Hu W., Belyi V. et al. Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis // *FASEB J.* 2010. Vol. 24, No. 5. P. 1347–1353. DOI: 10.1096/fj.09-146001
 44. Pim D., Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 108, No. 2. P. 196–199. DOI: 10.1002/ijc.11548
 45. Tzavaras A.A., Gentimi F., Nikolaou M. Tumor protein p53 gene and cardiovascular disease // *Angiology.* 2018. Vol. 69, No. 8. P. 736–737. DOI: 10.1177/0003319718772412
 46. Kolovou V., Tsiplis A., Mihos C. et al. Tumor protein p53 (TP53) gene and left main coronary artery disease // *Angiology.* 2018. Vol. 69, No. 8. P. 730–735. DOI: 10.1177/0003319718760075
 47. Gaulton K.J., Willer C.J., Li Y. et al. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes // *Diabetes.* 2008. Vol. 57, No. 11. P. 3136–3144. DOI: 10.2337/db07-1731
 48. Burgdorf K.S., Grarup N., Justesen J.M. et al. Studies of the association of Arg72Pro of tumor suppressor protein p53 with type 2 diabetes in a combined analysis of 55,521 Europeans // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No. 1. P. e15813. DOI: 10.1371/journal.pone.0015813
 49. Jennis M., Kung C.-P., Basu S. et al. An African-specific polymorphism in the TP53 gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model // *Genes Dev.* 2016. Vol. 30, No. 8. P. 918–930. DOI: 10.1101/gad.275891.115
 50. Wang Y., Wu X.-S., He J. et al. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, No. 22. P. 32854–32865. DOI: 10.18632/oncotarget.9056
 51. Lee A.S., Galea C., DiGiammarino E.L. et al. Reversible amyloid formation by the p53 tetramerization domain and a cancer-associated mutant // *J. Mol. Biol.* 2003. Vol. 327, No. 3. P. 699–709. DOI: 10.1016/S0022-2836(03)00175-x
 52. Ano Bom A.P.D., Rangel L.P., Costa D.C.F. et al. Mutant p53 aggregates into prion-like amyloid oligomers and fibrils: implications for cancer // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, No. 33. P. 28152–28162. DOI: 10.1074/jbc.M112.340638
 53. Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer // *Cancers (Basel).* 2018. Vol. 10, No. 6. P. 154. DOI: 10.3390/cancers10060154
 54. Perdrix A., Najem A., Saussez S. et al. PRIMA-1 and PRIMA-1^{Met} (APR-246): from mutant/wild type p53 reactivation to unexpected mechanisms underlying their potent anti-tumor effect in combinatorial therapies // *Cancers (Basel).* 2017. Vol. 9, No. 12. P. 172. DOI: 10.3390/cancers9120172
 55. Lambert J.M.R., Gorzov P., Veprintsev D.B. et al. PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain // *Cancer Cell.* 2009. Vol. 15, No. 5. P. 376–388. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.03.003
 56. Rangel L.P., Ferretti G.D.S., Costa C.L. et al. p53 reactivation with induction of massive apoptosis-1 (PRIMA-1) inhibits amyloid aggregation of mutant p53 in cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2019. Vol. 294, No. 10. P. 3670–3682. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004671
 57. Dötsch V., Bernassola F., Coutandin D. et al. p63 and p73, the ancestors of p53 // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 2, No. 9. P. a004887. DOI: 10.1101/cshperspect.a004887

References

1. Chang C, Simmons DT, Martin MA, Mora PT. Identification and partial characterization of new antigens from simian virus 40-transformed mouse cells. *J Virol.* 1979;31(2):463–471. DOI: 10.1128/jvi.31.2.463-471.1979
2. Kress M, May E, Cassingena R, May P. Simian virus 40-transformed cell express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol.* 1979;31(2):472–483. DOI: 10.1128/jvi.31.2.472-483.1979
3. DeLeo AB, Jay G, Appella E, et al. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and

- other transformed cells of the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(5):2420–2424. DOI: 10.1073/pnas.76.5.2420
4. Harris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(20):1442–1455. DOI: 10.1093/jnci/88.20.1442
 5. Oren M, Levine AJ. Molecular cloning of a cDNA specific for the murine p53 cellular tumor antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(1):56–59. DOI: 10.1073/pnas.80.1.56
 6. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*. 1989;57(7):1083–1093. DOI: 10.1016/0092-8674(89)90045-7
 7. Barboza JA, Liu G, Ju Z, et al. p21 delays tumor onset by preservation of chromosomal stability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(52):19842–19847. DOI: 10.1073/pnas.0606343104
 8. Liu G, Parant JM, Lang G, et al. Chromosome stability, in the absence of apoptosis, is critical for suppression of tumorigenesis in *Trp53* mutant mice. *Nat Genet*. 2004;36(1):63–68. DOI: 10.1038/ng1282
 9. Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990;4(1):1–8. DOI: 10.1101/gad.4.1.1
 10. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ*. 2018;25(1):104–113. DOI: 10.1038/cdd.2017.169
 11. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15–16. DOI: 10.1038/358015a0
 12. Brooks CL, Gu W. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond. *Mol Cell*. 2006;21(3):307–315. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.01.020
 13. Sullivan KD, Galbraith MD, Andrysiak Z, Espinosa JM. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death Differ*. 2018;25(1):133–143. DOI: 10.1038/cdd.2017.174
 14. Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(4):275–283. DOI: 10.1038/nrm2147
 15. Chumakov PM. Belok p53 i ego universal'nye funktsii v mnogokletochnom organizme. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2007;47:3–52. (In Russ.)
 16. Zheltukhin AO, Chumakov PM. Povsednevnye i indutsiruemye funktsii gena p53. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2010;50:447–516. (In Russ.)
 17. Michael D, Oren M. The p53 and Mdm2 families in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2002;12(1):53–59. DOI: 10.1016/S0959-437X(01)00264-7
 18. Montes de Oca Luna R, Wagner DS, Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in *mdm2*-deficient mice by deletion of *p53*. *Nature*. 1995;378(6553):203–206. DOI: 10.1038/378203a0
 19. Ranjan A, Iwakuma T. Non-canonical cell death induced by p53. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2068. DOI: 10.3390/ijms17122068
 20. Cordani M, Butera G, Pacchiana R, Donadelli M. Molecular interplay between mutant p53 proteins and autophagy in cancer cells. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1867(1):19–28. DOI: 10.1016/j.bbcan.2016.11.003
 21. Weizer-Stern O, Adamsky K, Margalit O, et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol*. 2007;138(2):253–262. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06638.x
 22. Gnanapradeepan K, Basu S, Barnoud T, et al. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:124. DOI: 10.3389/fendo.2018.00124
 23. Zhang L, Vijg J. Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging. *Annu Rev Genet*. 2018;52:397–419. DOI: 10.1146/annurev-genet-120417-031501
 24. Chen J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(3):a026104. DOI: 10.1101/cshperspect.a026104
 25. Muller PAJ, Vousden KH, Norman JC. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion. *J Cell Biol*. 2011;192(2):209–218. DOI: 10.1083/jcb.201009059
 26. Woodstock DL, Sammons MA, Fischer M. p63 and p53: collaborative partners or dueling rivals? *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:701986. DOI: 10.3389/fcell.2021.701986
 27. Wang Y, Blandino G, Oren M, Givol D. Induced p53 expression in lung cancer cell line promotes cell senescence and differentially modifies the cytotoxicity of anti-cancer drugs. *Oncogene*. 1998;17(15):1923–1930. DOI: 10.1038/sj.onc.1202113
 28. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, et al. Role of p53 in the regulation of cellular senescence. *Biomolecules*. 2020;10(3):420. DOI: 10.3390/biom10030420
 29. Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle*. 2008;7(2):158–163. DOI: 10.4161/cc.7.2.5249
 30. Levine AJ, Puzio-Kuter AM, Chan CS, Hainaut P. The role of the p53 protein in stem-cell biology and epigenetic regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(9):a026153. DOI: 10.1101/cshperspect.a026153
 31. Pfaff MJ, Mukhopadhyay S, Hoofnagle M, et al. Tumor suppressor protein p53 negatively regulates ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis. *J Vasc Surg*. 2018;68(6S):222S–233S.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.02.055
 32. Regulski MJ. Cellular senescence: what, why, and how. *Wounds*. 2017;29(6):168–174.
 33. Nomura S, Satoh M, Fujita T, et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun*. 2018;9(1):4435–4452. DOI: 10.1038/s41467-018-06639-7
 34. Krstic J, Reinisch I, Schupp M, et al. p53 functions in adipose tissue metabolism and homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2622. DOI: 10.3390/ijms19092622
 35. Schwartzenberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters *GLUT1* and *GLUT4* gene expression. *Cancer Res*. 2004;64(7):2627–2633. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-0846
 36. Lacroix M, Riscal R, Arena G, et al. Metabolic function of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer. *Mol Metab*. 2020;33:2–22. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.10.002
 37. Schmidt V, Nagar R, Martinez LA. Control of nucleotide metabolism enables mutant p53's oncogenic gain-of-function activity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2759. DOI: 10.3390/ijms18122759
 38. Kim H-R, Roe J-S, Lee J-E, et al. A p53-inducible microRNA-34a downregulates Ras signaling by targeting IMPDH. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(4):682–688. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.077
 39. Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, et al. The anti-oxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med*. 2005;11(12):1306–1313. DOI: 10.1038/nm1320

40. Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE, et al. Mutational processes shape the landscape of *TP53* mutations in human cancer. *Nat Genet.* 2018;50(10):1381–1387. DOI: 10.1038/s41588-018-0204-y
41. Hainaut P, Pfeifer GP. Somatic *TP53* mutations in the era of genome sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(11):a026179. DOI: 10.1101/cshperspect.a026179
42. Gene: GSTP1 ENSG00000084207 [Internet]. Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Variation_Gene/Table?db=core:g=ENSG00000141510;r=17:7661779-7687538. Accessed: Mar 17, 2022.
43. Jeong B-S, Hu W, Belyi V, et al. Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis. *FASEB J.* 2010;24(5):1347–1353. DOI: 10.1096/fj.09-146001
44. Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int J Cancer.* 2004;108(2):196–199. DOI: 10.1002/ijc.11548
45. Tzovaras AA, Gentimi F, Nikolaou M. Tumor protein p53 gene and cardiovascular disease. *Angiology.* 2018;69(8):736–737. DOI: 10.1177/0003319718772412
46. Kolovou V, Tsiplis A, Mihos C, et al. Tumor protein p53 (TP53) gene and left main coronary artery disease. *Angiology.* 2018;69(8):730–735. DOI: 10.1177/0003319718760075
47. Gaulton KJ, Willer CJ, Li Y, et al. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes. *Diabetes.* 2008;57(11):3136–3144. DOI: 10.2337/db07-1731
48. Burgdorf KS, Grarup N, Justesen JM, et al. Studies of the association of Arg72Pro of tumor suppressor protein p53 with type 2 diabetes in a combined analysis of 55,521 Europeans. *PLoS One.* 2011;6(1):e15813. DOI: 10.1371/journal.pone.0015813
49. Jennis M, Kung C-P, Basu S, et al. An African-specific polymorphism in the *TP53* gene impairs p53 tumor suppressor function in a mouse model. *Genes Dev.* 2016;30(8):918–930. DOI: 10.1101/gad.275891.115
50. Wang Y, Wu X-S, He J, et al. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(22):32854–32865. DOI: 10.18632/oncotarget.9056
51. Lee AS, Galea C, DiGiammarino EL, et al. Reversible amyloid formation by the p53 tetramerization domain and a cancer-associated mutant. *J Mol Biol.* 2003;327(3):699–709. DOI: 10.1016/s0022-2836(03)00175-x
52. Ano Bom APD, Rangel LP, Costa DCF, et al. Mutant p53 aggregates into prion-like amyloid oligomers and fibrils: implications for cancer. *J Biol Chem.* 2012;287(33):28152–28162. DOI: 10.1074/jbc.M112.340638
53. Kanapathipillai M. Treating p53 mutant aggregation-associated cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):154. DOI: 10.3390/cancers10060154
54. Perdrix A, Najem A, Saussez S, et al. PRIMA-1 and PRIMA-1^{Met} (APR-246): from mutant/wild type p53 reactivation to unexpected mechanisms underlying their potent anti-tumor effect in combinatorial therapies. *Cancers (Basel).* 2017;9(12):172. DOI: 10.3390/cancers9120172
55. Lambert JMR, Gorzov P, Veprintsev DB, et al. PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer Cell.* 2009;15(5):376–388. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.03.003
56. Rangel LP, Ferretti GDS, Costa CL, et al. p53 reactivation with induction of massive apoptosis-1 (PRIMA-1) inhibits amyloid aggregation of mutant p53 in cancer cells. *J Biol Chem.* 2019;294(10):3670–3682. DOI: 10.1074/jbc.RA118.004671
57. Dötsch V, Bernassola F, Coutandin D, et al. p63 and p73, the ancestors of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(9):a004887. DOI: 10.1101/cshperspect.a004887

Информация об авторах / Information about the authors

Александра Яковлевна Гудкова — д-р мед. наук, заведующая лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ, профессор кафедры факультетской терапии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0156-8821>; eLibrary SPIN: 7246-7349; e-mail: alexagood-1954@mail.ru

Ольга Игоревна Антимонова — младший научный сотрудник Отдела молекулярной генетики. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2843-7688>; Scopus Author ID: 36019791600; eLibrary SPIN: 9214-2677; e-mail: oa0584@mail.ru

Alexandra Ya. Gudkova — MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Professor of the Department of Faculty Therapy. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Institute of Molecular Biology and Genetics. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0156-8821>; eLibrary SPIN: 7246-7349; e-mail: alexagood-1954@mail.ru

Olga I. Antimonova — Junior Researcher of the Department of Molecular Genetics. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2843-7688>; Scopus Author ID: 36019791600; eLibrary SPIN: 9214-2677; e-mail: oa0584@mail.ru

Информация об авторах / Information about the authors

Михаил Михайлович Шавловский — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека Отдела молекулярной генетики. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-476X>; ResearcherID: E-4115-2014; eLibrary SPIN: 5009-9383; e-mail: mmsch@rambler.ru

Mikhail M. Shavlovsky — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular Genetic. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-476X>; ResearcherID: E-4115-2014; eLibrary SPIN: 5009-9383; e-mail: mmsch@rambler.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Михаил Михайлович Шавловский / Mikhail M. Shavlovsky

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

E-mail: mmsch@rambler.ru