

Дифференциальная гормональная регуляция экспрессии длинных и коротких транскриптов гена *SERPINA1* в клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2

Научный руководитель – Маслакова Айтсана Алексеевна

Фунтова Юлия Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: funtova.julia@yandex.ru

Ген *SERPINA1* кодирует секреторный белок из суперсемейства SERPIN (SERine PRotease INhibitor) - α 1-антитрипсин (ААТ), который является главным анти-протеолитическим агентом в организме.

С-концевой домен ААТ является источником биоактивных пептидов, кодируемых экзон V гена *SERPINA1*, обладающих рядом физиологических эффектов, отличающихся от таковых полноразмерного белка. Учитывая изменения экспрессии гена *SERPINA1* при развитии опухолей, а также проопухолевые свойства С-концевых пептидов ААТ (стимуляция пролиферации, активация метаболизма, подавление натуральных киллеров), мы полагаем, что пептиды способствуют установлению опухолевого фенотипа, для которого характерна активная пролиферация клеток.

Считается, что пептиды ААТ образуются протеолитически из зрелой молекулы. Однако недавно были обнаружены короткие транскрипты, содержащие открытые рамки считывания, с которых потенциально могут транслироваться пептиды, гомологичные С-концевому домену ААТ [1].

На настоящий момент регуляция экспрессии коротких транскриптов изучена крайне мало. Мы предположили, что экспрессия длинных и коротких транскриптов гена *SERPINA1*, кодирующих полноразмерный ААТ человека и гомологичные его С-концевому домену биоактивные пептиды, соответственно, регулируется гормонами дифференциально.

Для проверки гипотезы мы провели *in silico* анализ локусов гена *SERPINA1* (предшествующих стартам транскрипции длинных и коротких транскриптов) с целью сравнить вероятность и количество гормон-чувствительных элементов с последующим отбором гормонов для скрининга. Анализ показал наличие большего числа гормон-чувствительных регуляторных элементов в участках, предшествующих стартам транскрипции коротких транскриптов.

По полученным данным пролактин, трийодтиронин и эстрадиол оказывают ингибирующее действие на экспрессию коротких транскриптов в отдельности. Более значительный эффект наблюдается при действии пролактина, что согласуется с ожиданиями по результатам анализа *in silico*. Тестостерон и прогестерон также дифференциально регулируют экспрессию коротких транскриптов: при 48 ч инкубации оказывают ингибирующее действие, а при 72 ч - активирующее. Кортизол, напротив, оказывает регуляторное действие на экспрессию длинных транскриптов, активируя при максимальной концентрации и ингибируя при более низких концентрациях. Данные достоверно отличаются от соответствующих контролей.

Таким образом, мы показали, что стероидные и нестероидные гормоны могут являться регуляторами продукции полноразмерного ААТ и гомологичных ему пептидов *in vitro*, что может происходить и *in vivo* и иметь важные физиологические последствия.

Источники и литература

- 1) Маслакова А. А., Спангенберг В. Е., Соколова О. С., Орловский И. В. Поиск и анализ коротких транскриптов из локуса гена SERPINA1 / Сборник избранных статей десятой и одиннадцатой международных научно-практических конференций. Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине. СПб, 2016. С. 186–192.