

УДК 57.017.735

АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОМОВ КАК ПЕРВЫЙ ШАГ В РАСШИФРОВКЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ РЕЦЕПТОРОВ**А.Г. Петренко, О.В. Серова, А.А. Можаяев, А.С. Горященко, А.А. Гавриленкова, А.Н. Орса, А.А. Ганцова, И.Е. Деев***Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия*

Расшифровка геномов человека и высших животных определила наиболее интересные направления дальнейшего развития современной биологии. Среди них – определение функции(й) ранее неизвестных белков, выявление их взаимодействий и описание сигнальных сетей. На сегодняшний день наиболее продуктивными первичными подходами для функционального анализа «сиротских» белков, найденных секвенированием геномов, является детальное изучение их локализации, а также наиболее современный метод редактирования геномов животных. Направленное выключение белков (генетический нокаут) позволяет получить информацию о функции отключенного белка путем сравнительного физиологического анализа животных дикого типа и нокаутных по интересному гену. В исследованиях функции «сиротской» рецепторной тирозинкиназы ИРР, близкого структурного гомолога рецептора инсулина, нам удалось показать, что ИРР активируется при повышении pH внеклеточной среды. Определение сигнальных путей и эффекторов данного рецептора осложняется тем, что он экспрессируется только в высокоспециализированных клетках, культивировать которые на сегодняшний день не удается. Для выявления белков, функционально сопряженных с ИРР в естественных условиях и в условиях щелочной нагрузки, мы использовали сравнение транскриптомов почек мышей дикого типа и нокаутных при помощи платформы глубокого секвенирования Иллюмина. Мы анализировали профили экспрессии белков в четырех группах мышей дикого и нокаутного типа по четыре однопометные самки примерно одинакового возраста, которых поили обычной водой или раствором бикарбоната натрия. Анализ полученных библиотек кДНК из почек с глубиной прочтения 20 млн ридов позволил выявить достоверные отличия в экспрессии более сотни генов как в условиях нормального содержания, так и при щелочной нагрузке. Одними из наиболее интересных обнаруженных ИРР сопряженных белков оказался pH-зависимый калиевый канал *kcnc5*. Также показано, что у нокаутных животных уменьшена экспрессия обменника бикарбоната пендрина примерно в 2 раза. Полученные данные послужат основой для описания кластеров ИРР-сопряженных белков, а также для понимания системных механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия.

Работа выполнена при поддержке гранта Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Ключевые слова: сиротский рецептор, рецептурная тирозинкиназа, рецептор инсулина, почки, глубокое секвенирование, кислотно-щелочное равновесие.

Литература

1. Petrenko A.G., Zozulya S.A., Deyev I.E., Eladari D. Insulin receptor-related receptor as an extracellular pH sensor involved in the regulation of acid-base balance // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1834, N 10. – P. 2170 – 2175.
2. Deyev I.E., Sohet F., Vassilenko K.P., et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor // *Cell Metab.* 2011 Jun 8;13(6):679-89 – 2011. – Vol. 13, N 6. – P. 679 – 689.
3. Deyev I.E., Shayahmetova D.M., Zhenilo S.V., et al. Profile of Gene Expression in the Kidneys of Mice with the *insrr* Gene Knockout // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* – 2018. – Vol. 44, N 2. – P. 256 – 260.