

УДК 577.213.3:576.311.347

А. Н. Коваль, А. А. Литвин, О. А. Логвинович,  
С. М. Сергеенко, Л. П. Скрыпникова

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ GQUAD, G4HUNTER И G4IPDB ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ G-КВАДРУПЛЕКСОВ В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ЧЕЛОВЕКА

### *Введение*

G-квадруплексы (G4) – это вторичные структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), формируемые четырьмя гуаниновыми цепями, стабилизированными водородными связями и ионами металлов (например, K<sup>+</sup>). Они играют важную роль в регуляции репликации, транскрипции и трансляции, особенно в митохондриальной ДНК (мтДНК), которая кодирует 13 белков, 2 р рибонуклеиновой кислоты (РНК) и 22 тРНК, принимающих участие в окислительном фосфорилировании. Уникальная кольцевая топология мтДНК, высокая плотность генов и подверженность окислительному стрессу делают G4 перспективными мишенями для изучения ряда митохондриальных патологий, таких как MELAS, синдром Лея, а также процессов старения и канцерогенеза.

Для нахождения G4 исследователями разработаны и используются различные алгоритмы, которые реализуются в пакете gquad, программах G4Hunter и G4IPDB. Эти алгоритмы могут различаться по применяемой методологии и точности обнаружения. Поэтому необходимо провести сравнительный анализ этих алгоритмов, их эффективности в выявлении G4 на примере мтДНК человека (NC\_012920.1), что может найти применение в дальнейших биомедицинских исследованиях.

Цель: сравнить эффективность алгоритмов gquad, G4Hunter и G4IPDB для выявления G4 в митохондриальной ДНК человека, оценить их чувствительность, специфичность и пригодность для биомедицинских исследований митохондриальных патологий, старения и онкологии.

### *Материалы и методы исследования*

Алгоритмы для выявления G4

1. Gquad: Пакет R (версия 2.1-2) ищет канонические G4-мотивы (G3+N1-7G3+N1-7G3+N1-7G) в предложенной нуклеотидной последовательности с настройками по умолчанию [1].

2. G4Hunter: Веб-приложение использует скользящее окно для оценки G/C-обогащенности (G: +1...+4, C: -1...-4, A/T: 0) с порогом расчета >1,2 [2].

3. G4IPDB: Веб-инструмент, интегрирующий алгоритмы (Quadparser, QGRS Mapper) и машинное обучение, выдает сG/cC-величины для оценки вероятности принадлежности анализируемой последовательности к G4 [3].

#### Анализ мтДНК

Последовательность мтДНК (NC\_012920.1, 16569 пар нуклеотидов) загружена из NCBI. Аннотации генов и регуляторных регионов (D-петля, O\_L, O\_H) использовались для локализации G4. Сравнивались количество, тип G4 (канонические/неканонические), локализация G4, а также чувствительность, специфичность и перекрытия между алгоритмами.

#### *Результаты исследования и их обсуждение*

На основании анализа результатов были отмечены различия в эффективности алгоритмов gquad, G4Hunter и G4IPDB. Как показано в таблице 1, gquad обнаружил 28 канонических G4 в D-петле, RNR1/2, ND1, ND2, ND4, COX1–3, CYTB и отдельных tRNA, демонстрируя тем самым высокую специфичность, но при этом он пропускал неклассические структуры в ND5 и ATR6/8. G4Hunter выявил 109 G4, включая канонические и неканонические, во всех регионах мтДНК, проявляя наибольшую чувствительность, хотя C-богатые регионы могут указывать на i-мотивы. G4IPDB идентифицировал 39 G4, преимущественно на антисенс-цепи, с высокой достоверностью в D-петле, ND1–5, COX1–3, CYTB и TRNS2, но упустил большинство tRNA и ND6.

Таблица 1 – Характеристики и локализация G-квадруплексов, выявленных алгоритмами в мтДНК

Алгоритм	Количество G4	Типы и характеристики	Локализация в регионах мтДНК
gquad	28	Канонические (длина последовательностей 23–54 п.н.)	D-петля (#1: 34–71, #28: 16455–16504); RNR1/2 (#2–10: 1169–3079); ND1, ND2, ND4 (#11: 3391–3439, #12: 5223–5262, #25: 11438–11484); COX1–3 (#14–24: 5949–9820); CYTB (#27: 15041–15093); tRNA (#13: TRNN, 5718–5769; #20: TRNS1, 7453–7498; #26: TRNS2, 12256–12301)

Окончание таблицы 1

Алгоритм	Количество G4	Типы и характеристики	Локализация в регионах мтДНК
G4Hunter	109	Канонические и неканонические (оценки 0.833–1.533; метод: скользящее окно для оценки содержания гуанина и цитозина с присвоением баллов (G: +1...+4, C: -1...-4, A/T: 0) и порогом абсолютной оценки >1.2)	D-петля (ID 1: 283–331, ID 105: 15512–15562); RNR1/2 (ID 8: 1670–1707, ID 9: 2053–2081); ND1–6 (ID 14: 3548–3604, ID 74: 12354–12407); COX1–3 (ID 33–58: 6148–9596); CYTB (ID 102–103: 14789–14834); ATP6/8 (ID 49–51: 8554–8621); tRNA (ID 18–47: 4235–8419)
G4IPDB	39	1 на сенс-цепи, 38 на антисенс-цепи (сG/cC-оценки 3.2–INF)	D-петля (16468–16479, сG/cC = INF); RNR1/2 (609–628, сG/cC = 48); ND1–5 (3634–3657, сG/cC = INF; 13822–13839, сG/cC = 75); COX1–3 (6325–6340, сG/cC = 3.4; 9585–9605, сG/cC = 42); ATP6/8 (8340–8353, сG/cC = INF); CYTB (14874–14889, сG/cC = INF); TRNS2 (12162–12180, сG/cC = INF)

Сравнивая эффективности и перекрытия этих трех алгоритмов (см. таб. 2), необходимо подчеркнуть, что перекрытия между алгоритмами: gquad и G4Hunter совпадают в COX1, COX3, CYTB и D-петле, а G4IPDB перекрывается с обоими в ND5, COX1 и COX3. G4Hunter лучше охватывает неканонические G4, gquad эффективен для канонических структур, а G4IPDB требует оптимизации для tRNA.

Таблица 2 – Сравнение эффективности и перекрытий алгоритмов для выявления G4 в мтДНК

Алгоритм	Преимущества и ограничения	Перекрытия с другими алгоритмами
gquad	Высокая специфичность; пропускает неканонические G4 в ND5, ATP6/8 и большинстве tRNA	–
G4Hunter	Наиболее чувствительный; некоторые C-богатые регионы (ID 2: TRNQ, -1.533) могут указывать на i-мотивы	С gquad: COX1, COX3, CYTB, D-петля
G4IPDB	Баланс чувствительности и специфичности; упускает большинство G4 в tRNA и ND6	С gquad: D-петля, COX1, COX3, CYTB, TRNS2; с G4Hunter: ND5, COX1, COX3

Таким образом, сравнительный анализ алгоритмов gquad, G4Hunter и G4IPDB, представленный в таблицах 1 и 2, выявил их комплементарные возможности для идентификации G-квадруплексов в мтДНК человека.

В медицинском аспекте значение могут иметь опубликованные сведения о том, что G4 в D-петле нарушают репликацию и транскрипцию, способствуя MELAS и старению [4, 5], в ND5 – блокируют транскрипцию комплекса I дыхательной цепи митохондрий, что может быть связано с синдромом Лея и онкологией [5], G4 в COX1–3 – усиливают окислительный стресс [4], а в CYTB – регулируют ROS, что может быть перспективной мишенью в онкотерапии [6]. Кроме того, G4 в rRNA и tRNA нарушают трансляцию, приводящую к манифестации симптомов с энцефалопатиями [4]. Поэтому вполне возможно, что дестабилизация G4 в ND5, D-петле и tRNA будет перспективной для терапии ряда митохондриальных патологий, воздействие на G4 в D-петле, RNR2 и COX3 может приводить к снижению частоты мтДНК-мутаций, что открывает новые перспективы для борьбы со старением [4], а стабилизация G4 в COX1 и CYTB пиридостатином – для активации апоптоза в лечении ряда онкологических заболеваний [6].

В дальнейшей перспективе возможно осуществить оптимизацию каждого из представленных алгоритмов: для gquad можно будет расширить мотив и добавить количественный счет, для G4Hunter – интегрировать расчет  $\Delta G$  и выделять i-мотивы, для G4IPDB – переобучить модели на мтДНК-данных. Однако возможен и другой подход: создание унифицированной платформы, включающей визуализацию G4 на кольцевой карте мтДНК и валидацию методами G4-seq, ядерного магнитного резонанса (NMR) и спектроскопии кругового дихроизма (CD).

### **Выводы**

1. G4Hunter наиболее чувствителен, охватывая неклассические G4 в ND5 и tRNA.
2. gquad эффективен для канонических G4.
3. G4IPDB оптимален для ND5 и D-петли.
4. G4 в мтДНК – ключевые мишени для терапии митохондриальных патологий, старения и онкологии.
5. Интеграция и оптимизация алгоритмов усилят их биомедицинский потенциал.

### **Благодарности**

Работа проведена при поддержке гранта БРФФИ M25-066, № гос. регистрации 20251116.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ajoge, H. O. Gquad: Prediction of G Quadruplexes and Other Non-B DNA Motifs / H. O. Ajoge ; Package, ver. – 2022. – Vol. 2, № 1–2.

2. G4Hunter web application. *Bioinformatics* / V. Brázda, J. Kolomazník, J. Lýsek [et al.] // *Bioinformatics*. – 2019. – Vol. 35. – P. 3493–3495.
3. G4IPDB: A database for G-quadruplex structure / S. Mishra, A. Tawani, A. Mishra [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 38144.
4. Andrews, S. J. Mitochondrial DNA replication and G-quadruplexes / J. A. Rothnagel // *DNA Repair*. – 2014. – Vol. 19. – P. 121–129.
5. G-quadruplex dynamics contribute to regulation of mitochondrial gene expression / M. Falabella, J. E. Kolesar, C. Wallace [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 5605.
6. Balasubramanian, S. Targeting G-quadruplexes in gene promoters: a novel anticancer strategy? / S. Balasubramanian, L. H. Hurley, S. Neidle // *Nature reviews Drug discovery*. – 2011. – Vol. 10. – Issue 4. – P. 261–275.

**УДК 159.942.5**

**М. М. Комарова**

*Учреждение образования*

*«Гомельский государственный медицинский колледж»*

*г. Гомель, Республика Беларусь*

## **ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СРЕДНЕГО ЗВЕНА**

### ***Введение***

Несмотря на достаточную изученность синдрома профессионального выгорания и накопившееся за 50 лет с момента описания этого феномена Гербертом Фрейденбергом большое количество исследований в данной сфере, проблема профессиональной эффективности медработников по-прежнему продолжает оставаться актуальной. Тесный межличностный контакт с пациентом, высокая рабочая нагрузка при таком же уровне личной ответственности, длительное рабочее напряжение, все это приводит к эмоциональному и физическому истощению и, как следствие, к профессиональному выгоранию.

В ряде зарубежных исследований профессионального выгорания медицинских сестер приводятся данные о высоких показателях отдельных составляющих этого синдрома. У значительного числа сотрудников зафиксирован высокий уровень деперсонализации – 42,8 % и профессионального стресса – 37,5 %. В целом высокий уровень профессионального выгорания характерен для 53,7 % среднего медицинского персонала [1].

Результаты исследований работников сферы психического здоровья (врачи-психиатры, врачи-наркологи, врачи-психотерапевты, психологи) в Республике Беларусь показывают наличие признаков синдрома выгорания различной степени выраженности у 78,7 % специалистов [2].

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра, эмоциональное выгорание – синдром, являющийся результатом хронического стресса на рабочем месте, который не был успешно преодолен. При этом стресс-факторы проявляются на разных уровнях профессиональной