

**НАХОЖДЕНИЕ ГУАНИНОВЫХ КВАДРУПЛЕКСОВ С ПОМОЩЬЮ ПАКЕТА GQUAD
В ГЕНАХ, МУТИРУЮЩИХ ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ**

Коваль А. Н.

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

Введение

Исследование известных биомаркеров и обнаружение новых расширяет возможности диагностики и лечения тяжелых онкологических заболеваний, облегчают прогноз течения болезни или дают возможность обоснованного назначения лекарственных препаратов.

Уротелиальная карцинома является частой формой рака мочевого пузыря. У 80 % диагностируемых пациентов с уротелиальной карциномой обнаруживается неинвазивный рак мочевого пузыря (стадии T1, Ta), у остальные 20 % — инвазивный, на более поздних стадиях развития опухоли. В образцах опухолей интерес исследователей сконцентрирован на таких генах как TERT, FGFR3, PIK3CA, HRAS, KRAS, MDM2, AKT1, E2F3, ERBB3, CCND1, RXRA, HER2, EGFR, FGFR1 и др. При этом в начальной стадии заболевания обнаруживаются мутации в генах TERT, FGFR3, TP53, а позже к этим мутациям прибавляются E2F3, ERBB2 и другие [5]. Эти и другие факты легли в основу поиска лекарств таргетной терапии многих онкологических заболеваний [1].

Попытки исследователей создать систему классификации приводят к выделению нескольких функциональных групп этих генов:

- 1) онкогены, главным образом гены рецепторов тирозиновых киназ (RTK), относящихся к пути сигналинга RAS-PI3K — PIK3CA, FGFR3, ERBB2, ERBB3;
- 2) гены-супрессоры: TP53, MDM2, RB1, E2F3;
- 3) гены, обеспечивающие эпигенетическую регуляцию [4].

Таким образом, согласно современным данным, мутации в протоонкогенах, превращающие их в онкогены, можно считать триггером инициации опухоли, что согласуется с информацией о высокой частоте обнаружения мутаций в гене FGFR3 при уротелиальной карциноме [2, 5]. Так как процесс пролиферации, регулируемый генами первой группы, сопряжен со значительными энергозатратами, можно полагать, что энергетический статус клетки является определяющим для этих процессов. Для оценки энергетического статуса клетки уровень макроэргических фосфатов не может быть единственным критерием, так АТФ способен трансформироваться в ионные градиенты на цитоплазматической мембране клеток, например, $\Delta\mu\text{K}^+$, $\Delta\mu\text{Na}^+$.

Исследования генов, мутирующих при онкологических заболеваниях (онкогенов), показывают, что многие из них содержат участки, обозначаемые как гуаниновые квадруплексы (G4). Данные образования, обнаруживаемые главным образом в областях теломер, могут играть существенную роль в развитии онкологических заболеваний. Учитывая тот факт, что в формировании характерной конфигурации G4 играют роль моно- и дивалентные катионы, вполне логично предположить, что эти участки, богатые гуаниновыми нуклеотидами с одной стороны могут быть сенсорами внутриклеточного энергетического статуса, но с другой стороны будут являться уязвимыми мишенями для мутагенных факторов.

Цель

Исследовать гены, мутирующие при раке мочевого пузыря, на содержание в них гуаниновых квадруплексов и выяснить характер распределения G4 в генах, определяемых на ранних и поздних этапах развития патологии.

Материал и методы исследования

Обнаружение G4 проводилось с использованием пакета *gquad* для среды программирования R по методу, описанному ранее [3]. Исходя из полученных данных рассчитывали процентное соотношение гуаниновых нуклеотидов в каждой G4 последовательности.

Для оценки значимости различий по процентному содержанию гуаниновых нуклеотидов в G4 использовались непараметрические статистические методы (тесты Краскела — Уолеса и Уилкоксона), так как распределение данных во всех исследуемых группах кроме FGFR3 отличалось от нормального (тест Колмогорова — Смирнова).

Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 1 — Характеристика обнаруженных G4 в онкогенах и онкосупрессорах, мутирующих при раке мочевого пузыря

Ген	Тип сигналинга	Количество G4	Длина G4, пн	% гуанина в G4
FGFR3	Онкогены RTK-RAS-PI3K-	273	50 (45–53)	42,6 (35,9–48,8)****
PIK3CA		295	48 (43–52)	32,1 (28,6–38,2)****
ERBB3		205	49 (43–52)	38,1 (32,6–44,0)
ERBB2 (HER2)		373	49 (43–52)	38,0 (33,3–44,4)
RB1	Онкосупрессоры p53-клеточный цикл	685	48 (42–52)	33,3 (28,8–39,1)
TP53		278	49 (43–52)	36,8 (32,5–41,7)****
MDM2		183	50 (46–52)	34,6 (29,8–38,5)

Примечание: **** — $p < 0,0001$

Проведенные исследования показали значительное количество возможных участков образования G4 в исследованных генах. При этом в группе онкогенов, относящихся к сигналингу RTK-RAS-PI3K наибольшее процентное содержание гуаниновых нуклеотидов в G4 отмечено для гена FGFR3 (42,6 %), а наименьшее — для PIK3CA (32,1 %).

В группе онкосупрессоров наибольшим процентным содержанием гуаниновых нуклеотидов в G4 отмечено для гена TP53 (36,8 %).

Выводы. Высокое процентное содержание гуаниновых нуклеотидов в G4, отмеченное для генов FGFR3 и TP53 указывает на:

- 1) чувствительность этих генов к концентрации внутриклеточных моно- и дивалентных ионов как показателя внутриклеточного энергетического статуса;
- 2) их возможную роль в подверженности этих генов к мутациям, инициирующим опухолевый рост.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беридзе, Р. М. Таргетная терапия рака мочевого пузыря посредством ингибирования сигналинга FGFR3 / Р. М. Беридзе // Границы биологических наук. Сигналинг и метаболизм: сб. матер. 1-й Белорусско-польско-литовской науч. конф. с междунар. участием. — Гродно, 2018. — С. 30–33.
2. Беридзе, Р. М. Роль сигнального пути FGF/FGFR в канцерогенезе / Р. М. Беридзе, А. Н. Коваль // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: матер. II Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов [Электронный ресурс], Екатеринбург, 12–14 апреля 2017 г. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. — Т. 1. — С. 896–900.
3. Грицук, А. И. Роль гуаниновых квадруплексов как возможной мишени воздействия на митохондриальную ДНК при инкорпорации ^{137}Cs / А. И. Грицук, А. Н. Коваль // Радиобиология: актуальные проблемы. Матер. междунар. науч. конференции (27–28 сентября 2018 г.). — Гомель, 2018. — С. 50–53.
4. Advances in bladder cancer biology and therapy / L. Tran [et al.] // Nature Reviews Cancer. — 2020. — Vol. 21. — P. 104–121.
5. Bladder cancer / O. Sanli [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. — 2017. — Vol. 3, Article number 17022. — P. 1–19.