болеваний [2]. Меланхолики (нестабильные интроверты): стрессоустойчивость: у 25% меланхоликов уровень стрессоустойчивости определен как ниже среднего. У 75% участников выявлены пограничные значения, близкие к сниженным, или средний уровень.

DASS-21: у 100% меланхоликов повышенные и высокие баллы по шкалам дистресса и депрессии. Слабость нервных процессов описывает пониженный порог реагирования на стресс. В стрессовой ситуации они склонны к самоизоляции, уклонению и пассивным стратегиям.

У 100% флегматиков наблюдается средний или выше среднего уровень стрессоустойчивости. Их сильная и уравновешенная нервная система позволяет долгое время выдерживать нагрузки без потери продуктивности. Показатели по всем трем шкалам находятся в пределах нормы у 100% флегматиков. Это подтверждает «защитную» роль эмоциональной стабильности.

Флегматики реагируют на стресс замедленно, но их реакция устойчива. Их совладающее поведение характеризуется сдержанностью, рассудительностью, склонностью к анализу ситуации.

Выводы

Таким образом у холериков и меланхоликов (35% из общей выборки) имеют выраженную уязвимость к стрессу. Для них характерны сниженная стрессоустойчивость либо высокие баллы по шкалам дистресса, что свидетельствует о срыве адаптации или истощением организма.

У сангвиников и флегматиков (65% из общей выборки), имеют более низкие показатели тревоги, депрессии и адекватный уровень стрессоустойчивости по сравнения с нестабильными типами. По отношению к совладающему поведению у холериков – склонность к импульсивным реакциям, у меланхоликов – к пассивным стратегиям, а у сангвиников и флегматиков – сдержанность и рассудительность.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бизяев, В. В. Влияние двигательной активности на психологическое здоровье человека / В. В. Бизяев, Н. Н. Бумарскова // Культура физическая и здоровье. – 2023. – № 2. – С. 245–250.

2. Реан, А. А. Психология адаптации личности. Анализ. Теория. Практика: монография / А. А. Реан, А. Р. Кудашев, А. А. Баранов. – М. : МПГУ, 2022. – С. 164–221.

3. Мунгалов, В. Н. Основы психологии человека : учебное пособие / В. Н. Мунгалов. – СПб. : Скифия-принт, 2025. – 266 с.

УДК 577.213.3:[616.8+616.896]

И. А. Вагапов

Научный руководитель: преподаватель каф. С. М. Сергеенко

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ САЙТОВ ГУАНИНОВЫХ КВАДРУПЛЕКСОВ В ГЕНАХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ И АУТИЗМОМ

Введение

Гуаниновые квадруплексы (G4) представляют собой вторичные структуры нуклеиновых кислот, формирующиеся на богатых гуанином последовательностях. Эти структуры играют ключевую роль в регуляции транскрипции, репликации и стабильности генома. Локализуясь в промоторных областях онкогенов (например, *c-myc*) и теломерных повторах,

G4 выступают перспективными мишенями для противоопухолевой терапии [1, 2, 3]. Кроме того, внутриклеточная концентрация ионов K^+, стабилизирующих G4, может служить индикатором энергетического статуса клетки, связывая метаболизм с эпигенетической регуляцией [4, 5]. Особый интерес представляет изучение G4 в генах, связанных с патологиями нервной системы. Нарушение апоптоза нейронов и механизмов аутофагии лежит в основе нейродегенеративных заболеваний (болезнь Гентингтона, спиноцеребеллярные атаксии), а мутации в генах семейства Fragile X (FMR1, AFF2, FXR2) приводят к интеллектуальным расстройствам. Исследование структуры промоторных и интронных областей этих генов, в частности насыщенности G4, может пролить свет на механизмы их экспрессии и стабильности.

Цель

Провести биоинформатический анализ семи генов человека (*FXR2, AFF2, ATXN1, ATXN2, ATXN3, CYFIP1, FMR1*) на предмет содержания потенциальных сайтов гуаниновых квадруплексов (G4), сравнить их структурные характеристики (длину и GC-состав) и выявить возможную связь с функциональной ролью генов.

Материал и методы исследования

Поиск генов и их аннотацию проводили с использованием базы данных Nucleotide NCBI (GenBank). Для анализа были отобраны 7 генов, ассоциированных с патологиями нервной системы. Идентификацию потенциальных сайтов G4 осуществляли с помощью пакета gquad для среды программирования R, согласно ранее описанным протоколам [1, 2]. Анализу подвергались полные геномные последовательности указанных локусов (включая экзоны, интроны и регуляторные области), полученные из базы GenBank, без селекции промоторных районов, с целью оценки общего G4-потенциала генов. Для каждого гена были проанализированы все предсказанные цепи G4: определены их длина в парах нуклеотидов (п.н.) и процентное содержание гуанина. Учитывая, что распределение данных в большинстве выборок отличалось от нормального (критерий Колмогорова – Смирнова), для межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим post-hoc анализом Данна (метод множественных сравнений). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентили).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы было проанализировано 7 генов, связанных с нейродегенеративными заболеваниями и синдромами умственной отсталости. Общая характеристика исследуемых локусов (хромосомная локализация, функциональная роль) представлена в таблице 1. Результаты поиска и анализа потенциальных G4-структур (количество предсказанных последовательностей, их длина и процентное содержание гуанина) приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых генов, ассоциированных с патологиями нервной системы

Название гена	Код гена	Хромосомная локализация	Функциональная роль / Ассоциированное заболевание
FMR1	NG_007529.2	Xq27.3	Синдром ломкой Х-хромосомы; регуляция трансляции мРНК
FXR2	NG_028105.1	17p13.1	Паралог белка FMRP; регуляция синаптической пластичности
AFF2	NG_016313.2	Xq28	Синдром FRAXE; регуляция транскрипции, экспрессия FMR1
CYFIP1	NG_054889.1	15q11.2	Субъединица комплекса WAVE; регуляция актинового цитоскелета, аутизм
ATXN1	NG_011571.1	6p22.3	Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа
ATXN2	NG_011572.3	12q24.12	Спиноцеребеллярная атаксия 2 типа, боковой амиотрофический склероз
ATXN3	NG_008198.2	14q32.12	Спиноцеребеллярная атаксия 3 типа (болезнь Мачадо – Джозефа)

Проведенный анализ выявил значительную гетерогенность в распределении и структуре потенциальных G4 между генами. Количество предсказанных цепей варьировало от 174 в гене *FMR1* до 2504 в гене *ATXN1*, что может косвенно указывать на сложность регуляции последнего (таблица 2). Статистически значимых различий по длине G4 между генами не обнаружено: медианные значения длины для всех исследованных генов составляли от 32 до 37 п.н., при этом минимальная длина предсказанных G4 достигала 11 п.н. (в гене *ATXN1*), а максимальная – 54 п.н. (у большинства генов) (таблица 2). Это согласуется с литературными данными о консервативности размеров G4-структур.

Таблица 2 – Сравнительный анализ количества и длины предсказанных G4-структур в полных геномных последовательностях исследуемых генов

Код гена	Кол-во предсказанных участков G4	Длина G4, п.н., медиана (25–75%)
FXR2 (NG_028105.1)	214	36 (17–54)
CYFIP1 (NG_054889.1)	918	35 (16–54)
FMR1 (NG_007529.2)	174	37 (20–54)
ATXN1 (NG_011571.1)	2504	32 (11–54)
ATXN2 (NG_011572.3)	953	33 (12–54)
ATXN3 (NG_008198.2)	440	34 (14–54)
AFF2 (NG_016313.2)	2046	34 (14–54)

Ключевые различия были выявлены при сравнении процентного содержания гуанина в составе предсказанных квадруплексов (таблица 3). Наиболее высокие показатели GC-насыщенности продемонстрировали гены *FXR2* (37,21%) и *CYFIP1* (37,48%), при этом статистически значимых различий между ними не обнаружено ($p>0,05$). Ген *AFF2*, напротив, показал статистически значимо ($p<0,0001$) самое низкое содержание гуанина в G4 (34,17%) по сравнению с *FXR2*. Особый интерес представляет группа генов атаксинов (*ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*). Все три гена показали практически идентичные медианные значения процента гуанина (35,26–35,43%), которые были достоверно ниже, чем у *FXR2* ($p<0,001$ для *ATXN1* и $p < 0,0001$ для *ATXN2* и *ATXN3*). Это может свидетельствовать о схожих механизмах регуляции экспрессии генов этой группы.

Ген *FMR1*, хотя и принадлежит к тому же семейству, что и *FXR2* и *AFF2*, по проценту гуанина занял промежуточное положение (35,68%), статистически не отличаясь от *FXR2* ($p>0,05$), но демонстрируя численно более низкие значения. Высокий процент гуанина в G4, как правило, коррелирует с большей стабильностью этих структур *in vivo*. Таким образом, G4 в генах *FXR2* и *CYFIP1* потенциально более чувствительны к изменениям внутриклеточной концентрации ионов калия (K^+), являющихся физиологическими стабилизаторами G4. Связывая содержание K^+ с энергетическим статусом клетки, можно предположить, что экспрессия *FXR2* и *CYFIP1* может быстро и тонко регулироваться в ответ на метаболические изменения. Интересно, что оба этих гена вовлечены в регуляцию цитоскелета и синаптической передачи (*FXR2* – партнер FMRP, *CYFIP1* – участник сигнального пути Rac1), что требует быстрой реакции на нейрональную активность.

Низкое содержание гуанина в G4 гена *AFF2* (*FMR2*) и генах атаксинов может указывать на их меньшую зависимость от ионного гомеостаза и, вероятно, большую структурную стабильность, предотвращающую нежелательные мутации или неспецифическое сворачивание ДНК. Однако нельзя исключать, что в этих генах функционируют единичные, но критически важные G4 с уникальными свойствами. Например, расширение CGG-повторов

в 5’-UTR гена *FMR1*, приводящее к сайленсингу гена при синдроме ломкой Х-хромосомы, как известно, формирует чрезвычайно стабильные G4, что нашло отражение в максимальном проценте гуанина (68% для одной из цепей), зафиксированном в наших данных для этого гена (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание гуанина в предсказанных G4-структурах и его статистическое сравнение с геном FXR2

Код гена	% гуанина в G4, медиана (25–75%)	p-уровень (сравнение % G с геном FXR2)
FXR2 (NG_028105.1)	37,21 (17–65)	–
CYFIP1 (NG_054889.1)	37,48 (20–75)	–
FMR1 (NG_007529.2)	35,68 (22–68)	–
ATXN1 (NG_011571.1)	35,43 (17–91)	p<0,001
ATXN2 (NG_011572.3)	35,26 (17–79)	p<0,0001
ATXN3 (NG_008198.2)	35,31 (19–73)	p<0,0001
AFF2 (NG_016313.2)	34,17 (19–86)	p<0,0001

Выводы

Установлено, что гены *FXR2* и *CYFIP1* характеризуются наиболее высоким содержанием гуанина в G4 (более 37%, p<0,001), что указывает на потенциально высокую термодинамическую стабильность предсказанных структур. Это позволяет предположить их функциональную роль в качестве сенсоров ионного гомеостаза (K^+), сопряженного с регуляцией синаптической пластичности. Гены семейства атаксинов (*ATXN1, ATXN2, ATXN3*) формируют обособленную группу со сходным GC-составом (35,3–35,4%), статистически значимо отличающимся от *FXR2*, что, вероятно, отражает консервативность регуляторных механизмов в данном семействе генов. Минимальное содержание гуанина выявлено в гене *AFF2* (34,17%, p<0,0001), что свидетельствует о наименьшей предрасположенности его последовательности к формированию стабильных канонических G4-структур. Полученные данные обосновывают дифференцированный подход к изучению G4 как потенциальных регуляторных элементов и терапевтических мишеней при нейродегенеративных и психических заболеваниях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Direct evidence for a G-quadruplex in a promoter region and its targeting with a small molecule to repress c-MYC transcription / A. Siddiqui-Jain [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, № 18. – P. 11593–11598.

2. Huppert, J. L. G-quadruplexes in promoters throughout the human genome / J. L. Huppert, S. Balasubramanian // Nucleic Acids Res. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 406–413.

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. – Гомель, 2018. – С. 50–53.

4. Коваль, А. Н. Нахождение гуаниновых квадруплексов с помощью пакета g-quad в генах, мутирующих при уротелиальной карциноме / А. Н. Коваль // Актуальные проблемы медицины. – Гомель, 2021. – С. 9–10.

5. Long repeating (TTAGGG)n single-stranded DNA self-condenses into compact beaded filaments stabilized by G-quadruplex formation / A. Kar [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 2018. – Vol. 293, № 24. – P. 9473–9485.