

4. *Гарибова, А. В.* Основы микологии: Морфология и систематика грибов и грибоподобных организмов: учеб. пособие / А. В. Гарибова, С. Н. Лекомцева. — М.: Т-во научных изданий КМК, 2005. — 220 с.
5. Официальный сайт Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/>. — Дата доступа: 25.12.2020.
6. *Вишневский, М. В.* Несъедобные, ядовитые и галлюциногенные грибы. Справочник-атлас / М. В. Вишневский. — М.: Формика-С, 2001. — 192 с.
7. Анкета исследования: Ядовитые грибы [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://globallab.org/ru/project/form/82352c5e-4ac3-4311-8904-e4f13465efd2.ru.html#.YGR7-inxp58/>. — Дата доступа: 15.03.2021.

**УДК 575:602.6:616.633.979.733**

**ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКРИПЦИИ, АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПЛАЙСИНГА  
И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНА UROS В КОНТЕКСТЕ ПЕРСПЕКТИВ  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЮНТЕРА**

**Пинчук П. В., Шульга А. А.**

**Научный руководитель: к.б.н., доцент А. Н. Коваль**

**Учреждение образования**

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

***Введение***

В практике обычного врача нечасто встречаются действительно необычные заболевания, симптомы которых придают пациенту сходство с мифическими существами. Однако история медицины способна наглядно продемонстрировать, откуда у людей в древние времена могли возникнуть мысли о монстрах. Ярким примером такой «фантастической» болезни является болезнь Гюнтера. Это заболевание впервые описал Н. Günther в 1911 г. К настоящему времени в мировой литературе описано около 200 случаев этого заболевания.

Болезнь Гюнтера (врожденная эритропоэтическая порфирия (ВЭП), эритропоэтическая уропорфирия — редкое наследственное заболевание, ассоциированное с частичным дефицитом уропорфириноген III-синтетазы, одного из ферментов системы биосинтеза гема. Этот фермент кодируется геном UROS, который содержит 17 экзонов и охватывает приблизительно 34 тысячи пар нуклеотидов ДНК. Экспрессируется в костном мозге и других тканях. Фермент уропорфириноген III-синтетаза — четвертый фермент биосинтеза гема. Под действием синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты на первом этапе синтеза гема происходит образование δ-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-коэнзима А. Далее под действием дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты две молекулы δ-аминолевулиновой кислоты образуют монопиррол порфобилиногена. На третьем этапе биосинтеза при участии порфобилиногендезаминазы (PBGD), кодируемой геном PBGD, четыре молекулы порфобилиногена образуют нестабильный линейный тетрапиррол — оксиметилбилан. Под действием фермента уропорфириноген III-синтетазы происходит переход оксиметилбилана в уропорфириноген, завершая формирование тетрапиррольного кольца. Наиболее характерным лабораторным признаком врожденной эритропоэтической порфирии является увеличение мочевой экскреции уропорфирина I. Общая суточная экскреция порфиринов может увеличиваться до 100 мг (в норме — менее 300 мкг/сут).

Установлено, что нокаутирование гена UROS у мышей приводит к нежизнеспособным бластоцистам. С помощью генного таргетинга они разработали модель нокаутирования, которая воспроизводила человеческую про-248-гн мутацию, которая приводит к тяжелому дефициту уропорфириноген III-синтетазы. Гетерозиготные мыши казались нормальными, но гомозиготные мутантные мыши были гипотрофны при рождении и производили красную мочу и

проявляли эритродонтию в первые недели жизни. Гомозиготные мутантные мышцы также проявляли светочувствительность и гепатоспленомегалию, а уропорфирин накапливался в моче. Общее количество порфиринов было увеличено в эритроцитах и кале, в то время как ферментативная активность уропорфириноген III-синтетазы была ниже 1 % от нормального уровня в анализируемых тканях, что сходно с проявлениями ВЭП у человека [1].

Врожденная эритропоэтическая порфирия встречается крайне редко: менее 1 случая на 1 млн человек. Лечение болезни часто затруднено, поскольку гемолитическая анемия, проблемы с селезенкой (зачастую требуется ее удаление) и тромбоцитопения часто требуют повторных переливаний крови, что, в свою очередь, может привести к перегрузке организма железом. Для предотвращения появления и обострения кожных поражений необходима эффективная фотозащита. Постоянный риск инфицирования предполагает применение антибактериальной терапии.

### **Цель**

Исследовать различные варианты альтернативного сплайсинга гена UROS, особенности взаимодействия гена UROS с другими генами для поиска возможных перспектив лечения болезни Гюнтера.

### **Материал и методы исследования**

База данных Online Mendelian Inheritance in Man [2], геномный браузер Ensemble [3], Database of Protein, Genetic and Chemical Interactions [4].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Ген UROS находится на длинном плече 10-й хромосомы в локусе 10q26.2. Этот ген представлен 21 (UROS 202–221) транскриптами, 203 ортологами и 3 фенотипами. С помощью геномного браузера Ensemble мы выяснили, что для этого гена существует 21 вариант альтернативного сплайсинга, из которых:

1. 10 белок-кодирующих транскриптов: UROS 201–206, 211, 212, 217, 221.
2. 7 транскриптов приводит к образованию белка, который подвергается разрушению: UROS 220, 213–215, 218, 207, 208.
3. 3 транскрипта, не кодирующих белок.
4. В 1 транскрипте UROS-219 белок не образуется, так как один интрон сохранился.

Из данных транскриптов самый длинный UROS-219 и его длина составляет 3447 пар нуклеотидов (пн), а самый короткий UROS-211 и его длина составляет 441 пн.

Для транскриптов гена UROS характерны определённые свойства, что отражается в их принадлежности к следующим категориям:

1) Принадлежность к сету GENCODE — это набор генов для человека и мыши, для которых характерно подмножество репрезентативных транскриптов (варианты сплайсинга). Отмечается для 6 транскриптов гена UROS: 221, 217, 202, 201, 204, 203.

2) CDS — усечение транскриптов. В болезни Гюнтера:

— CDS 5' неполное для UROS: 206–208, 211, 212, 215, 218, 220.

— CDS 3' неполное для UROS 205

3) Уровень поддержки транскрипции (TSL) — это метод обозначения хорошо поддерживаемых и плохо поддерживаемых моделей транскрипции для пользователей, основанный на типе качества выравниваний, используемых для аннотирования короткого плеча хромосомы.

TSL 1: транскрипт, в котором все сплайсинговые соединения поддерживаются по крайней мере одной надёжной мРНК. Отмечены транскрипты UROS: 203, 204.

TSL 2: транскрипт, для которого изначально мРНК помечена как надёжная, содержащая тэг экспрессируемой последовательности (expressed sequence tag, EST). Транскрипты UROS: 201, 202, 209.

TSL 3: расшифровка, где единственная поддержка от одной EST. Транскрипты UROS: 207, 210.

TSL 5: расшифровка, в которой ни короткое плечо хромосомы не поддерживает структуру модели. Транскрипты UROS: 205, 206, 208, 211, 212.

4) APPRIS — это система аннотирования транскриптов с альтернативным сплайсингом на основе ряда вычисленных методов для идентификации наиболее функционально важных транскриптов гена.

APPRISP1 — предполагается, что транскрипты будут кодировать основную функциональную изоформу, основанную исключительно на основных модулях в данной системе аннотирования транскриптов. Характерно для одного транскрипта в болезни Гюнтера: UROS 204.

5) MANESelectv 0.92 — это транскрипт по умолчанию для человеческого гена, хорошо поддерживается, экспрессируется и высококонсервативен.

Для ряда белков известно явление множественности функций, или мунлайтинг (от англ. «moonlighting» — «дополнительная подработка»). Анализ взаимодействий гена UROS по базе данных TheBIOGRID [4] показывает наличие 13 таких взаимодействий на уровне белков («физическое взаимодействие») и 3 — на уровне генов («генетическое взаимодействие»). При этом последнее характерно для генов SREBF2 (sterolregulatoryelementbindingtranscriptionfactor 2), LDLR (lowdensitylipoproteinreceptor), FASN (fattyacidsynthase), принимающих участие в процессах регуляции липидного обмена на уровне синтеза холестерина, метаболизма липопротеидов низкой плотности и синтеза жирных кислот соответственно. Другие взаимодействия касаются процессов развития эктодермы у эмбрионов, аутофагии, системы убиквитинирования, синтеза глутатиона, регуляции транскрипции на стадии элонгации, регуляции цитольной тиоуридилазы, а также сигналинга по пути WNT1. Все эти взаимодействия указывают на иные функции гена UROS, которые не связаны непосредственно с активностью уропорфириноген III-синтетазы, что может быть использовано в дальнейшем для разработки методов коррекции и лечения болезни Гюнтера.

#### **Выводы**

Анализ образуемых геном UROS транскриптов указывает на наличие 21 варианта альтернативного сплайсинга, 17 из которых транслируются. Из описанных 16 взаимодействий гена UROS с другими генами и белками наиболее тесная связь прослеживается с метаболизмом липидов, процессов эмбрионального развития, аутофагии, сигналинга WNT1 и др., что может быть использовано для поиска перспективных средств лечения болезни Гюнтера.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Gross, U. Erythropoietic and hepatic porphyrias / U. Gross, G. F. Hoffmann, M. O. Doss // Journal of Inherited Metabolic Disease. — 2000. — Vol. 23. — P. 641–661.
2. Online Mendelian Inheritance in Man — An online catalog of human genes and genetic disorders. — Mode of access : <https://omim.org/>. — Date of access: 16.03.2021.
3. Ensemble. — Mode of access [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000188690;r=10:125784980-125823258](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000188690;r=10:125784980-125823258). — Date of access: 16.03.2021.
4. Database of Protein, Genetic and Chemical Interactions. — Mode of access: <https://thebiogrid.org/>. — Date of access: 16.03.2021.

**УДК 577:612.122.1]-074**

### **ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ У БЕРЕМЕННЫХ**

**Ремова А. С., Мироненко Д. В.**

**Научный руководитель: старший преподаватель М. В. Громыко**

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Во время беременности в организме женщины происходит большое количество перестроек, что вызвано необходимостью полноценного вынашивания ре-