

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОНКОГЕНОВ У ЧЕЛОВЕКА И МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ**

Пинчук П. Ю.

ВГУ имени П.М. Машерова

e-mail: polina_mileeva@mail.ru

*Summary. The purpose of this work is to search for oncogenes and identify their homology in mouse (*Mus musculus*), pig (*Sus scrofa*) and mollusk (*Biomphalaria glabrata*) in relation to humans (*Homo sapiens*). To achieve this goal, a bioinformatic method was used. The results of the work allow us to recommend the studied animals as model organisms for the study of carcinogenesis and biomedical research.*

Онкогены – это мутантные протоонкогены, изменение функции или экспрессии которых приводит к аномальной стимуляции клеточного деления и пролиферации. Опухоли возникают от вирусных инфекций и как следствие мутаций, происходящих случайно или под действием химических канцерогенов или облучения. Так, в современной онкологии различают вирусные онкогены, клеточные онкогены, гены супрессоры и гены апоптоза. При использовании базы данных UniProt были отобраны 8 онкогенов: TP53, RB1, PTEN, ATM, WT1, APC, CDKN2A, RET.

TP53 – ген-супрессор опухолевого роста расположен в 17-й хромосоме и кодирует белок p53. Соматические мутации гена TP53 встречаются при большинстве злокачественных новообразований человека, а наследственные мутации TP53 предрасполагают к развитию широкого спектра ранних онкологий (синдром Ли – Фраумени). Ген RB1 расположен в 13-й хромосоме и кодирует белок ретинобластомы 1. Этот белок контролирует транскрипцию генов, ответственных за клеточную пролиферацию. Отсутствие или дисфункция белка RB1 приводят к сбою в регуляции деления клетки, что провоцирует ее опухолевую трансформацию. Ген PTEN, супрессор опухолевого роста, расположен в 10-й хромосоме и кодирует липидную фосфатазу, которая подавляет формирование серин/треонинкиназы и блокирует гиперактивацию фосфоинозитид-3-киназного пути. Таким образом фермент помогает контролировать процессы пролиферации клеток и усиливать их апоптоз, блокируя неконтролируемое деление. Мутации гена PTEN ассоциированы с развитием синдрома Коудена, болезни Лермитт – Дуклос и синдрома Банаян – Райли – Рувалькаба. Ген ATM кодирует белок – серин/треониновую протеинкиназу. ATM-белок активируется при разрывах нитей ДНК и фосфорилирует несколько ключевых белков. Эти белки, в свою очередь, инициируют остановку клеточного цикла, запускают репарацию ДНК или апоптоз. Мутации в гене ATM являются причиной наследственного заболевания – атаксии-телеангиэктазии. Ген WT1 в норме располагается в 11-й хромосоме. Он кодирует одноименный белок WT1, который участвует в росте, созревании и запрограммированной гибели клеток. Особое значение ген WT1 представляет в эмбриональный период – через действия одноименного белка он участвует в созревании тканей мочеполовой системы, особенно почек и яичек/яичников. Ген APC расположен в 5-й хромосоме в регионе 5q22.2. APC является геном-супрессором опухолевого роста. Мутации в этом гене обнаруживаются у больных семейным аденоматозным полипозом кишечника. Ген CDKN2A является опухолевым супрессором, а кодируемые им белки регулируют клеточную пролиферацию. Мутации гена CDKN2A ассоциированы с различными формами рака, а также с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ген RET кодирует белок – трансмембранный рецептор, который участвует в передаче сигналов внутрь клеток. Белок RET принадлежит к семейству рецепторов тирозин-протеинкиназы и необходим для нормального развития нескольких видов нервных клеток, включая кишечные нейроны и часть нервной системы, которая контролирует вегетативные функции организма, например частоту сердечных сокращений. Также этот белок необходим для нормального развития почек и

сперматогенеза. Белок RET является протоонкогеном и может подвергаться онкогенной активации посредством цитогенетической перестройки или точечных мутаций.

Для изучения молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний и разработки новых противораковых агентов крайне важны исследования, проводимые на модельных организмах. Одним из важнейших критериев отбора модельных организмов для человека является наличие родственных нуклеотидных последовательностей. Лабораторные мыши и крысы уже больше века остаются самыми излюбленными экспериментальными животными. Размер генома мыши составляет 2,5 млрд пар нуклеотидов и содержит 23 139 генов, кодирующих белки, а генетическое сходство ДНК мыши и человека составляет более 95 %. В данной работе для поиска и выявления гомологии онкогенов использовались аминокислотные последовательности мыши (*Mus musculus*), свиньи (*Sus scrofa*) и моллюска (*Biomphalaria glabrata*).

Для определения степени гомологии был осуществлен поиск аминокислотных последовательностей в базе данных UniProt человека и модельных организмов, их парное выравнивание в программе MEGA5 и определение степени гомологии исследуемых белков. Исследование мотивов и строения активных центров белков не входило в задачи данной работы.

В результате биоинформатического сравнения белков модельных организмов наиболее высокая степень гомологии характерна для свиньи (*Sus scrofa*): TP53 – 81,01 %, RB1 – 94,18 %, PTEN – 99,75 %, ATM – 88,39 %, WT1 – 97,77 %, APC – 94,17 %, CDKN2A – 100 %, RET – совпадений не найдено. Однако из-за низкого процента покрытия (14 %) информацию о гомологии белка, который кодирует ген CDKN2A нельзя считать достоверной. Полученные данные доказывают, что свинья является наилучшим модельным организмом для человека, однако эти животные дороги по стоимости и условиям содержания.

Поэтому был проведен сравнительный анализ белков человека и общепринятого модельного организма – мыши (*Mus musculus*): TP53 – 77,11 %, RB1 – 91,61 %, PTEN – 99,75 %, ATM – 83,93 %, WT1 – 96,89 %, APC – 90,02 %, CDKN2A – 72,06 %, RET – 82,62 %. Полученные данные доказывают, что мышь также является адекватным модельным организмом для человека, однако по этическим соображениям и стоимости широкое использование вышних млекопитающих во всем мире постепенно сокращается. Поэтому актуальным остается поиск более простых и доступных организмов. Кандидатами на такую роль выступают легочные пресноводные моллюски, в частности *Biomphalaria glabrata*, геном которого аннотирован, и который является ближайшим родственным видом, распространенного моллюска в Республике Беларусь *Planorbis corneus*. В результате сравнения у моллюска оказались относительно низкие показатели гомологии сравниваемых белков: TP53 – 39,62 %, RB1 – 30,19 %, ATM – 35,09 %, WT1 – совпадений не найдено, APC – 64,37 %, CDKN2A – совпадений не найдено, RET – 57,63 %. Белки, которые кодируют гены APC и RET низкий процент покрытия – 23 %, поэтому данные нельзя считать достоверными. Однако, для белка PTEN процент гомологии составляет 61,88 %, что свидетельствует о возможности достаточно высокой степени достоверности оценки идентичности первичных структур белков.

Таким образом, нельзя утверждать, что легочные пресноводные моллюски подходят на роль модельных организмов для изучения онкогенов у человека, поскольку данных полученным биоинформатическим методом недостаточно. Необходимо проведение лабораторных исследований для более точного результата.