

5.Gravina S., Vijn J. Epigenetic factors in aging and longevity. Pflugers Arch.2010. V. 459. P. 247-258.

УДК 61:001.891.32

**Колотов А.А., Никитин М.С., Царский И.А., Халезов П.А.,
Гайнетдинов М.Р., Гаврилова К.А., Макеев О.Г.
ГЕН P53 И ЕГО УЧАСТИЕ В ОНКОГЕНЕЗЕ**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kolotov A., Nikitin M., Tsarskiy I., Khalezov P., Gaynetdinov M.R.,
Gavrilova K.A., Makeev O.G.**

P53 GENE AND ITS PARTICIPATION IN ONCOGENESIS

Department of Medical Biology and Genetics
Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: al.a.kolotov@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрены связи гена p53 с раковыми заболеваниями.

Annotation. The article examined the relationship of the p53 gene with cancer.

Ключевые слова: p53, онкология, мутация, рак желудка.

Key words: p53, oncology, mutation, stomach cancer.

Введение

В настоящее время заболеваемость злокачественными новообразованиями продолжает увеличиваться во всем мире. Анализируя данные журнала “A cancer journal for clinicians”, в 2020 году в мире было зафиксировано примерно 19,3 миллиона новых случаев онкозаболеваний и около 10 миллионов смертей, что доказывает актуальность данной темы. Причиной может быть неблагоприятное воздействие на организм человека, что в будущем может вызывать мутации на генном уровне, в частности мутации гена p53.

p53 - один из наиболее важных генов-супрессоров опухолей, который часто мутирует при раке человека. Как правило, p53 функционирует как фактор транскрипции, который стабилизируется и активируется различными генотоксическими сигналами и сигналами клеточного стресса, такими как повреждение ДНК, гипоксия, активация онкогенов и недостаток питательных веществ, что приводит к остановке клеточного цикла, апоптозу, старению и метаболической адаптации клетки.

Цель исследования – изучение гена p53 и его связь в развитии раковых заболеваний.

Материалы и методы исследования

Сравнение, анализ и синтез информации на основе научных статей по теме.

Результаты исследования и их обсуждение

Белок p53 был первоначально открыт в 1979 году в качестве партнера по связыванию клеток большого Т-антигена обезьяньего вируса. Вскоре было показано, что фосфорилированный белок наиболее высоко экспрессируется в раковых, чем в нормальных клетках, характеризуется низкой стабильностью, контролируемой посттрансляционными процессами, и способным связывать ДНК. На клеточном уровне было обнаружено, что белок p53 способен ингибировать рост клеток. Позже TP53 ген, кодирующий белок p53, был признан геном-супрессором опухоли и оказался наиболее часто мутируемым геном при раке с примерно 50% пенетрантностью. Последовательные исследования мутаций p53 при раке желудка на протяжении многих лет являются основой исследований, проводимых для борьбы с раком, история которых складывается из успехов, поражений и противоречивых теорий [3].

Супрессор опухолей p53 является центральным звеном в защите клетки от рака. p53 активируется в ответ на клеточные стрессы и инициирует различные клеточные реакции, включая остановку клеточного цикла и апоптоз. Он инактивируется мутацией при многих формах рака, и потеря функции p53 может привести к более агрессивным формам рака или устойчивости к химиотерапии. Большинство мутаций p53 - это миссенс-мутации в его ДНК-связывающем домене, которые можно разделить на два класса: контактные мутации, которые мешают контактам p53-ДНК, и структурные мутации, которые дестабилизируют белок, заставляя его разворачиваться и быстро агрегироваться в физиологических условиях. [10].

Предполагается, что мутации TP53 вызваны пищевыми канцерогенами, которые вызывают дезаминирование ДНК. Это подтверждается экспериментами на мышах, показывающими, что пищевой канцероген MeIQ (2-амино-3,4-диметилимидазо хинолин) и алкилирующий агент N-метил-N-нитрозомочевина могут индуцировать p53-зависимый апоптоз. Кроме того, трансформирующая способность выше (частота и агрессивность при инвазии слизистой оболочки) у мышей с инактивированным tp53. Более того, было замечено, что пациенты, употребляющие алкоголь с полиморфизмом детоксицирующих ферментов (например, CYP1A1 и CYP2E1) больше подвержены мутациям в TP53, что дополнительно подтверждает корреляцию между канцерогенами и мутациями TP53 [2, 3].

Другой источник мутаций TP53 – спиралевидная грамотрицательная бактерия *H. pylori*, которая сильно коррелирует с инфицированной слизистой оболочкой желудка человека. *H. pylori* вызывает окисление геномной ДНК в различных генах из-за воспаления и образования радикально окисленных видов, что приводит к мутациям в гене TP53 даже на стадии гастрита. Были предложены

дополнительные механизмы, такие как дезаминирование цитидином последовательности ДНК TP53 путем индукции. После активации NF- κ B (ядерный фактор каппа В) белком CagA *H. pylori*, накопленные мутации были преимущественно переходами C: G > T: A в мотивах GpCpX – стали маркером дезаминирования (с помощью AID дезаминазы) цитидина. Кроме того, экспрессия AID у мышей вызывает мутацию TP53. Наконец, мутации TP53 после инфекции, вызванной *H. pylori*, также затрагивают регулятор транспорта катионов 1, обладающий активностью γ -глутамилциклотрансферазы, разрушающей глутатион, антиоксидант [2, 3].

При раке желудка наличие мутаций TP53 на ранней стадии и его гомогенное присутствие в опухоли указывает на ключевую роль в онкогенезе желудочного эпителия и должно рассматриваться как «драйверные» мутации. В частности, пять мутаций горячих точек (R175H, Y220C, R248Q / W, R273C / H / S и R282W) влияют на несколько уровней у пациента, способствуя гипоксическому ответу, нарушая иммунный опухолевый ландшафт, увеличивая метастазирование, снижение ответа на химиотерапию, что отрицательно влияет на прогноз пациента. Однако важность этих мутаций варьируется в зависимости от гистологического и молекулярного подтипа. Например, вероятно, что TP53 мутации более важны в подгруппе кишечника / CIN, что подтверждается генетикой мышей и данными пациентов. Однако не стоит упускать из виду, что мутации p53 также присутствуют в других подтипах и что его можно инактивировать множеством различных способов, включая вирусные онкогены, амплификацию ингибиторов и метилирование.

Хотя мутация или делеция p53 часто наблюдается при раке желудка, подробные молекулярные механизмы, с помощью которых потеря p53 способствует развитию рака желудка, не выяснены. Чтобы решить эту проблему, был проведен опыт по скрещению мышей Gan (трансгенных K19-Wnt1/C2mE), мышей с моделью рака желудка и мышей с дефицитом p53 для получения мышей p53 + / + Gan, p53 +/- Gan и p53 - / - Gan.

Клетки, происходящие из эпителия желудка мышей p53 + / +, p53 +/-, p53 - / - и p53 + / + Gan, не проявляли никакого опухолевого потенциала при подкожном введении мышам C57B. Кроме того, эпителиальные клетки, полученные от мышей p53 +/- Gan, образовывали мало опухолей. Напротив, клетки, полученные от мышей p53 - / - Gan, образовывали опухоли со 100% частотой. Таким образом, эпителиальные клетки желудка приобретают онкогенность в подкожной клетчатке мышей C57BL/6 из-за дефицита p53 наряду с активацией Wnt и COX-2, которые, как сообщается, участвуют в образовании опухолей у мышей Gan. Неоднократное инокулирование опухолевых эпителиальных клеток, полученные из p53 - / - Gan, в подкожный слой мышей C57BL / 6 и гистологическое исследование полученных опухолей при каждом пассаже. Опухоли образовались из первичных эпителиальных клеток (T1) и после одного пассажа (T2) были аденокарциномами дифференцированного типа. Напротив, опухоли, которые были пассированы дважды (T3), представляли

собой смесь хорошо дифференцированных и низкодифференцированных типов аденокарцином. Также было обнаружено, что положительность Ki67 была аналогичной среди опухолей дифференцированного типа в T1, T2 и T3, но была заметно высокой в областях опухоли низкодифференцированного типа в T3 (рис.1 D – G и P). Кроме того, положительность CD44 была значительно выше в областях дифференцированной опухоли T3 по сравнению с T1 и T2, и еще выше в областях низкодифференцированной опухоли T3 (рис.1 H – K и Q). Интересно, что также обнаружилось, хотя положительность CD44v была значительно выше в дифференцированных областях опухоли T3 по сравнению с T1 и T2, очень небольшая положительность CD44v наблюдалась в плохо дифференцированных областях опухоли T3 (рис.1 L – O и R). Кроме того, когда опухоли окрашивали маркером макрофагов, инфильтрация макрофагов значительно индуцировалась в плохо дифференцированных опухолевых областях T3, в то время как очень небольшая инфильтрация макрофагов наблюдалась в опухолях дифференцированного типа в T1, T2 и T3 (рис.1 S и T). Это предполагает, что увеличение общего количества CD44, связанное со снижением CD44v и инвазией иммунных клеток, может быть связано с морфологическими изменениями опухоли [4, 6].

Уникальной особенностью мутантного p53 является то, что мутантные белки p53 часто становятся стабильными и накапливаются до очень высоких уровней в опухолях. Основываясь на этой характеристике мутантного белка p53, положительное иммуногистохимическое окрашивание p53 в опухолевых тканях широко используется в качестве суррогата для обнаружения мутации p53. Важно отметить, что накопление мутантного p53 в опухолях имеет решающее значение для мутантного p53 для использования его GOF в онкогенезе и способствует более продвинутому опухолям. Дестабилизирующий мутантный p53 может значительно снижать мутантный p53 GOF в онкогенезе, что является многообещающей стратегией терапии рака, которая в настоящее время активно исследуется [8, 12].

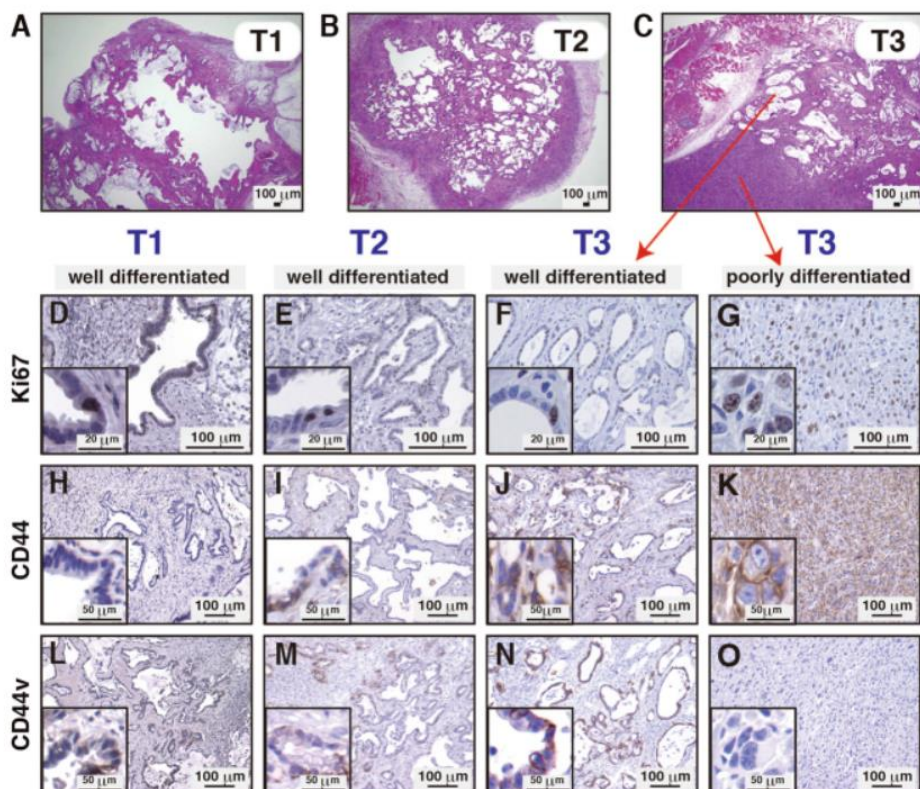


Рис. 1. Клетки желудочного эпителия мышей p53 - / - Gan.

Выводы

Белок p53 имеет высокую вероятность повреждения, что во многом способствует появлению онкопатологий желудка, яичников, груди, легких и толстой кишки. Важная часть свойств p53 связана с его способностью функционировать как фактор транскрипции, а другие его функции, так называемого белка p53, это подавление транскрипции другой части генов, что позволяют ему действовать как фермент репарации, а также связываться с широким спектром других белков. Функция данного белка меняется в зависимости от состояния многих процессов внутри клетки.

Список литературы:

1. Бигинг К. Раскрытие механизмов опосредованного p53 подавления опухоли / Мелло, С. // *Nature reviews cancer*. – 2014. – №14 – С. 359 – 370.
2. Бланше А. Изоформы семейства p53 и рак желудка: трофей для незавершенного дела / Бургмайер А., Курц Дж. Э // *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. – 2021. – Т.4. – №13 – С. 916.
3. Жоруис С. Изоформы p53: ключевые регуляторы решения клеточной судьбы // *CSH Perspectives*. – 2016. С. 70.
4. Кастенхубер Э. Рассматривая p53 в контексте / Лоу С. // *Cell*. – 2017. – Т.6. – №170 – С. 1062 – 1078.
5. Лакруа М. Метаболические функции опухолевого супрессора p53: значение для нормальной физиологии, метаболических нарушений и рака / Рискаль Р., Арена Д. // *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. – 2019. – Т.3. – №2 – С. 1025.

6. Оцука Д. Функциональная потеря p53 взаимодействует с микроокружением *in vivo*, способствуя злокачественному прогрессированию рака желудка // *Scientific reports*. – 2018. – №8 – С. 2291.

7. Сабапати К. Понимание функций p53 через антитела к p53 // *Journal of Molecular Cell Biology*. – 2019. – Т.11. – №4 – С. 317 – 329.

8. Собхани Н. Мутантный p53 как антиген в иммунотерапии рака / Ван С. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Т.11. – №21 – С. 4087.

9. Тахани У. Молекулярно-целевые методы лечения злокачественных опухолей с мутантным p53 // *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. – 2017. – Т.2. – №74 – С. 4171 – 4187.

10. Ян Х. Дезоксихолевоая кислота подавляет рост клеток карциномы желудка BGC-823 через p53-опосредованный путь // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – Т.4. – С. 2794 – 2754.

УДК 61: 001.891.32

Копырин В.А., Исакова Е.С.

ГЕМОГЛОБИН И ТАЛАССЕМИИ

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Kopyrin V.A., Isakova E.S.

HEMOGLOBIN AND THALASSEMIA

Department of Medical Biology and Genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail:kopyrinv@icloud.com

Аннотация. В статье рассмотрены аспекты аутосомно-рецессивного наследственного заболевания – талассемии. А также причины, проявления и методы лечения этой патологии.

Annotation. The article deals with the aspects of an autosomal recessive hereditary disease – thalassemia. As well as the causes, manifestations and methods of treatment of this pathology.

Ключевые слова: талассемия, анемия, глобин, мутация, гемоглобин.

Key words: thalassemia, anemia, globin, mutation, hemoglobin.

Введение

Талассемии – наследственные заболевания, развивающиеся в результате нарушения соотношения α или β -цепей специального белка глобина. Этот белок формирует гемоглобин, который является жизненно необходимым в организме