

снижения и предупреждения последствий окислительного стресса у биологических объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манукян, К. А. Получение и исследования антиоксидантной активности экстрактов листьев лука медвежьего и лука победного // К. А. Манукян, А. Ю. Айрапетова, Т. А. Шаталова / Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19, № 3 – С. 150–153.
2. Изучение гипополидемического действия экстракта лука медвежьего (черемши) (*Allium ursinum* L.) // К. А. Айрапетова [и др.] / Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т.13, № 1 (4). – С. 758–760.
3. Толкачева, Т. А. Защитные реакции растительных объектов при стрессе и методы их оценки / Толкачева Т. А., Морозова И. М., Ляхович Г. В. // Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учеб. пособие / Е.В. Барковский [и др.]; под ред. проф. А. А. Чиркина. – Минск: Высш. шк., 2013. – 438-469с.

РОЛЬ СВЯЗИ МУТАЦИЙ FGFR3 ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И СИСТЕМЫ ПРОТЕОСТАЗА

Беридзе Р. М., Коваль А. Н.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Актуальность. Рак мочевого пузыря – распространенное онкозаболевание, до сих пор не имеющее эффективных лекарств для его лечения [1–3]. Поиск средств таргетной терапии – актуальная проблема онкологии. Наиболее исследуемыми онкомаркерами при раке мочевого пузыря являются элементы системы сигналинга фактора роста фибробластов (FGF) – его рецепторы (FGFR), а также лиганды FGF. Молекулярные изменения в генах представителей семейства FGF или FGFR могут быть обусловлены появлением активирующих мутаций, транслокаций или амплификаций. Наряду с этим, обнаружены альтерации в различных изоформах FGF, нарушение экспрессии корецепторов и подавление активности негативных регуляторов FGFR. Возможное терапевтическое ингибирование сигналинга FGF и FGFR позволило бы эффективно блокировать развитие и рост опухоли.

Цель. Оценить при раке мочевого пузыря состояние взаимосвязи между мутациями FGFR и системой протеостаза, осуществляющую репарацию мутированных белков или их элиминацию.

Методы исследования. В работе изучали публикации, содержащие информацию о системе сигналинга FGF–FGFR, его взаимосвязи с протеостатической сетью и роли в возникновении онкологических заболеваний, размещенные в англоязычных ресурсах «U.S. National Library of Medicine» и в ряде русскоязычных изданий за период с 2009 по 2018 гг.

Результаты и их обсуждение. Нарушение сигналинга FGF–FGFR может вести к развитию опухолей. FGF действуют на клетки через группу рецепторов (FGFR). У человека описано 4 функционально активных рецептора к семейству белков FGF (FGFR1-4). У пятого рецептора, FGFR5, отсутствует тирозинкиназный домен, в связи с чем он, связываясь с молекулами FGF, не проводит сигнал внутрь клетки, выступая, таким образом, как негативный регулятор.

Особенность рецептора FGFR3 – двойственность его свойств, причем это относится к обеим его изоформам. Экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителиальных тканях и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигнального пути STAT1, подавлением деления и, в некоторых случаях, инициацией апоптоза. Поэтому активация сигналинга FGFR3 блокирует рост опухолей, происходящих из эпителиальных и эпителиоподобных клеток. Обратный эффект FGFR3 наблюдается в клетках, которые подверглись эпителиально-мезенхимальному переходу или в клетках с мутациями в генах, связанных с канцерогенезом. Это приводит к переключению сигнала FGFR3 с классического ингибиторного пути STAT1 на другой внутриклеточный фактор, потенцирующий опухолевую прогрессию.

Для регуляции активности белков, как правило, необходимы их посттрансляционные модификации (фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, ADP-рибозилирование и др.). Помимо этого белки с возрастом могут неферментативно модифицироваться путем гликозилирования, что способствует их денатурации и агрегации. В полостях ретикулума белки теплового шока обеспечивают фолдинг вновь синтезируемых белков и их

направленный транспорт. Мисфолдированные белки находясь в цитозоле взаимодействуют с белками теплового шока и подвергаются рефолдингу или гидролизуются в протеасомах или автофагосомах. При неэффективности этих механизмов, мисфолдированные белки образуют токсичные для клетки агрегаты в ретикулуме или цитозоле. В системе протеостаза условно выделяют два модуля – первый модуль обеспечивает контроль качества, отвечает за фолдинг вновь синтезированных белков и включает в себя различные шапероны, второй модуль обеспечивает деградацию «отработанных» белков и состоит из системы убиквитина и протеаз аутосом-фагосом.

У больных раком мочевого пузыря обнаружена самая высокая частота мутаций в генах FGFR, причем около 50% этих пациентов являются носителями мутаций в кодирующей последовательности гена FGFR3 [3]. Более половины мутаций в FGFR3, обнаруженных при раке мочевого пузыря, приходится на долю полиморфизма Ser249Cys внеклеточного домена белка. К числу наиболее часто встречающихся мутаций относятся полиморфизмы в трансмембранном домене (например, Tyr373Cys). Мутации FGFR3 приводят к стимуляции пролиферации путем активации фосфотидилинозитол-3-киназы, что в свою очередь запускает механизмы активации MAPK-пути. Далее запускается система протеостаза увеличивающая скорость митоза, вследствие повышения активности факторов транскрипции. Накопление спонтанных мутаций в генах, контролирующих клеточный цикл, приводит к нарушению внутриклеточного сигналинга стимулирующему прогрессию малигнизации клеток.

Основным механизмом контроля клеточного цикла является убиквитин-опосредованный протеолиз в 26S-протеасоме [1]. Белки, предназначенные для протеасомной деградации, предварительно маркируются убиквитином, консервативным белком 8,6 кДа. Он ковалентно присоединяется к лизину (Lys) при участии активирующего убиквитин фермента (E1), убиквитин-конъюгирующего фермента (E2) и убиквитин-лигирующего фермента (E3). Убиквитин может единично присоединяться к белку-мишени или образовать полиубиквитиновые цепи.

Контроль клеточного цикла осуществляется на «контрольных точках», определяющих наличие повреждений реплицированного генома факторами окружающей среды и возможность перехода в следующую фазу цикла [1]. При наличии повреждений происходит

остановка клеточного цикла, предотвращающая репликацию поврежденной ДНК, с последующей репарацией или инициацией апоптоза. Дефектная регуляция клеточного цикла ведёт к развитию геномной нестабильности, часто ассоциируемой с канцерогенезом. Накопление неразрешенных мутаций, активирующих протоонкогены и инактивирующих гены-супрессоры опухолей, приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации.

Выводы. Обнаруженная связь между мутациями FGFR3 при раке мочевого пузыря и системой протеостаза может быть использована для обоснования его этиопатогенеза и открывает перспективу поиска путей разработки средств таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natalie, A. Borg. Ubiquitin in Cell – Cycle Regulation and Dysregulation in Cancer / A. Borg Natalie, M. Dixit Vishva // The Annual Review of Cancer Biology. – 2017. – 1:59-77. – P. 59 – 71.
2. Involvement of Ubiquitination and Sumoylation in Bladder Lesions Induced by Persistent Long-Term Low Dose Ionizing Radiation in Humans / A. M. Romanenko, [et al] // The Journal of Urology. – 2006. – Vol. 175, 739 – 743. – P. 739 – 741.
3. Weinstein, J. N. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma / J. N. Weinstein, S. P. Lerner // Nature. – 2014. – Vol. 507. – P. 315 – 322.

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

Буко И. В.², Грайе Али Абдалла Кадум¹, Канунникова Н. П.¹

*¹Гродненский государственный университет имени Я. Купалы,
Гродно, Беларусь*

*²Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический
центр гигиены», Минск, Беларусь*

Актуальность и цель исследования. Нарушения углеводного обмена, прооксидантно-антиоксидантного равновесия и воспаление являются ведущими факторами возникновения и развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний. Окислительный стресс входит в