

Логина Ю. С.

РОЛЬ ГЕНА *PTEN* В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Леберфарб Е. Ю.

Кафедра медицинской химии

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Ген *PTEN*, открытый в 1997 году, локализуется на длинном плече десятой хромосомы в локусе 10q23.31, включает 10 экзонов и охватывает 5,5 тысяч пар нуклеотидов. Его экспрессия часто значительно снижена при различных видах злокачественных новообразованиях.

Кодируемый *PTEN* белок – это фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, способная дефосфорилировать фосфопептиды а также фосфолипиды. Молекулярная масса составляет 47166 Da. Содержит 403 аминокислотных остатка. Кристаллическая структура *PTEN* показывает, что он состоит в основном из домена фосфатазы (*PTPase*), который содержит сигнатурную структуру р-петли *CX5R* (*HCKAGKGR*) для фосфатов, и домена *C2*, связывающего с фосфолипидной мембраной.

В клетке *PTEN* может быть локализован в цитоплазматической мембране, ядре, цитозоле, и митохондриях. Ядерный *PTEN* играет важную роль в стабильности хромосом, восстановлении ДНК, способствует стабильности и транскрипционной активности супрессора опухоли *p53*.

Супрессорная функция мембраносвязанного белка *PTEN* заключается в ингибировании *PI3K/AKT/mTOR*-сигнального пути. Это один из универсальных сигнальных путей, регулирующих жизнеспособность и метаболизм большинства клеток человека. *PTEN* отщепляет остаток фосфорной кислоты от фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP_3) в положении *D3* инозитольного кольца, преобразуя его обратно в PIP_2 . Это приводит к уменьшению концентрации PIP_3 и сигналов, которые от него зависят. Антагонистом выступает *PI3K*, катализирующая реакцию превращения PIP_2 в PIP_3 . Последний связывается с доменом гомологии плекстрина (*PH*) чаще всего серин / трионин киназа *AKT*, вызывая его накопление на плазматической мембране. Затем *AKT* фосфорилируется двумя киназами *PKD1* и *mTORC2*. Активированная таким образом *AKT* имеет множество последующих целей для фосфорилирования. Вместе эти молекулы участвуют в росте клеток, пролиферации, апоптозе, миграции, дифференциации, метаболизме, и перекрестно взаимодействуют с рядом других сигнальных путей.

PTEN является критическим регулятором не только роста и выживания клеток, но также и системного метаболизма. Он вовлечен в процессы гликолиза, глюконеогенеза, синтеза гликогена, а также в липидный метаболизм и регулирование митохондриальной функции.

В процессе канцерогенеза происходят мутации *PTEN*, инактивирующие его ферментативную активность, что ведёт к снижению гибели клеток. Можно предполагать, что выявление типа мутаций данного гена может помочь спрогнозировать тяжесть рака, который возникнет.

На сегодняшний день в базе данных ClinVar можно найти 2086 результатов о вариантах последовательности гена *PTEN*, из которых 631 отнесён к вероятно патогенным и патогенным, а 981 имеют неопределённое значение. Согласно COSMIC – базе данных, показывающей распределение различных типов мутаций в гистологических образцах, для этого гена самой распространённой является миссенс вариант (38,23%). Доля нонсенс замен составляет 17,24%, мутации сдвига рамки считывания в результате делеций – 15,51%, а в результате вставок – 10,12%.