

*Акуневич А.А., Хрусталёв В.В.*

## **Мутационное давление в гене пробелка эпидермального фактора роста человека**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск,  
Республика Беларусь

**Актуальность.** Большинство агрессивных типов карцином (рак лёгкого, рак молочной железы, глиобластома) характеризуется аномальной активностью сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Для лечения такого рода карцином применяются два класса лекарственных средств, однако мутационные процессы, происходящие в опухолевых клетках, обуславливают неэффективность проводимой терапии. Оценка нуклеотидного состава гена пробелка эпидермального фактора роста необходима для разработки нового ингибитора РЭФР на основе нативной структуры продукта рассматриваемого гена.

**Цель:** определить и описать характер мутационного давления в гене пробелка эпидермального фактора роста (ЭФР) человека.

**Материалы и методы исследования.** Анализировалась нуклеотидная последовательность 201-го транскрипта гена пробелка ЭФР человека, размещённая в базе данных Ensembl (ENST00000265171.10). Значения показателей GC-состава и частот использования нуклеотидов в различных сайтах по всей длине гена пробелка ЭФР и для каждого из 24 экзонов были рассчитаны с помощью вычислительного алгоритма VVK Protective buffer (<http://chemres.bsmu.by/>).

**Результаты.** Ген пробелка ЭФР был разделён на три части для анализа его нуклеотидного состава: 1) участок, расположенный до нуклеотидной последовательности, кодирующей активный ЭФР (1–19 экзон); 2) непосредственно нуклеотидная последовательность, кодирующая активный ЭФР (20–21 экзон); 3) участок, расположенный за нуклеотидной последовательностью, кодирующей активный ЭФР (22–24 экзон). Общая GC- и 3GC-насыщенность гена пробелка ЭФР составляет 46,5% и 42,2%, соответственно. Коэффициент корреляции между общей GC-насыщенностью и 3GC-насыщенностью для каждого из 24 экзонов равен 0,83, что свидетельствует о наличии в гене слабого мутационного АТ-давления. При анализе каждой из трёх частей гена выяснилось, что для участка, соответствующего нуклеотидной последовательности, кодирующей активный ЭФР, и фрагмента после него характерны высокие значения GC-состава: GC-насыщенность данных частей составляет 50,9% и 55,1%, 3GC-насыщенность — 58,5% и 58,9%, соответственно. При расчёте данных показателей для каждого из 24 экзонов выяснилось, что максимальное значение GC-

насыщенности (61,9%) и максимальное значение 3GC-насыщенности (82,1%) приходятся на 21 экзон, кодирующий фрагмент активного ЭФР. Высокие значения 3GC-насыщенности в данной области обусловлены преимущественно высокой частотой использования гуанина и цитозина в двукратно вырожденных сайтах (G2f3p и C2f3p), а также гуанина в четырёхкратно вырожденных сайтах (G4f) третьих положений кодонов. Максимальное значение G2f3p составляет 0,40, что приходится на 22 экзон гена; максимальные значения C2f3p и G4f составляют 0,48 и 0,45, соответственно, что приходится на 21 экзон гена. Высокая частота использования гуанина и цитозина в четырёхкратно вырожденных сайтах и в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов повышает вероятность того, что замена по направлению GC на AT будет синонимичной, таким образом создавая «защитный буфер» рассматриваемого участка. Помимо этого, по данным раздела Regulatory Build геномного атласа Ensembl, в области 20 экзона гена расположена промотор-фланкирующая область, в которой находятся GC-богатые сайты связывания факторов транскрипции (MEIS2, MEIS3, TGIF1, TGIF2, TGIF2LX, PKNOX1, PKNOX2).

**Выводы.** Для гена пробелка ЭФР характерно слабое мутационное АТ-давление. При его действии наиболее частым нуклеотидным заменам должны подвергаться гуанин и цитозин в третьих положениях кодонов. Однако для части гена, кодирующей непосредственно активный ЭФР, и участка после него характерна определённая «защищённость» от подобного рода замен в виде пика 3GC-насыщенности. Высокие значения GC-состава в 20-21 экзонах пробелка ЭФР, предположительно, связаны с наличием в этих участках GC-богатых сайтов связывания факторов транскрипции.