

Брага Э.А.^{1,2}, Логинов В.И.¹, Малюкова А.В.^{1,2}, Серегин Ю.А.¹, Сенченко В.Н.²,
Килосанидзе Г.², Кашуба В.И.², Климов Е.А.³, Полтараус А.Б.⁴, Ермилова В.Д.⁵,
Казубская Т.П.⁵, Гарькавцева Р.Ф.⁵, Сулимова Г.Е.³, Киселев Л. Л.⁴,
Забаровский Е. Р.^{2,4}

¹Государственный НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва,

²Microbiology and tumor biology center, Stockholm, ³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, ⁴Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва,

⁵Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Определение нуклеотидной последовательности генома человека и создание общедоступных баз данных обеспечили мощный подъем в области генетики онкопатологий. До недавнего времени на коротком плече хромосомы 3 человека (3p) было известно только 3 супрессорных гена (TSG), сейчас открыто более 20 генов-кандидатов. С целью идентификации новых TSG картированы делеции на 3p в эпителиальных опухолях разных локализаций (исследованы более 300 случаев с использованием 20-30 маркеров). Локализованы пять критичных участков, потенциально содержащих TSG: 2 участка — в дистальном районе 3p (вблизи TSG — VHL, 3p25 и RAR β 2, 3p24) и 3 участка — в области 3p21.3: LUCA, AP20 и D3S2409-D3S3667. Районы AP20 и D3S2409-D3S3667 локализованы впервые. Установлена значимая корреляция частоты аллельных делеций в области AP20 со стадией и/или степенью анаплазии для опухолей 3-х типов ($p < 10^{-2}$), что указывает на связь генов из района AP20 с прогрессией опухолей. Данные аллелотипирования подтверждены количественной ПЦР в реальном времени. В районах LUCA, AP20 и D3S2409-D3S3667 (3p21.3) идентифицированы кластеры TSG. Для ряда генов обнаружено изменение уровня экспрессии и получены подтверждения их функциональной активности. К таким генам относятся новые TSG: *RASSF1A*, *SEMA3B*, *NPRL2/G21* (LUCA) и *HYA22* (AP20). Белковые продукты этих генов связаны с регуляцией клеточного цикла, инициацией апоптоза (*RASSF1A*), подавлением ангиогенеза (*SEMA3B*). Продукт гена *HYA22* участвует в обратимом дефосфорилировании крупной субъединицы РНК-полимеразы II и, таким образом, связан с регуляцией транскрипции и процессинга пре-мРНК. В составе нового критичного района D3S2409-D3S3667 (3p21.31; 600 п.н.) с помощью SAGE-анализа отобрано несколько генов, изменяющих экспрессию в опухолях. Среди них ген дистрофин гликана *DAG1*, который кодирует белок адгезии и осуществляет связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Для генов *HYA22* и *DAG1* показано, что их экспрессия (на уровне РНК) изменяется в опухолях дифференциально. Инактивация в опухолях многих TSG 3p осуществляется за счет метилирования CpG-островков промоторных участков. Исследованы особенности метилирования генов *RASSF1A*, *RAR-beta2*, и *SEMA3B*, которые представляют интерес для создания молекулярных диагностических маркеров. Для расширения возможностей в идентификации новых TSG нами разработаны геномные *NotI*-микрочипы хромосомы 3, которые выявляют повреждения генов на разных уровнях (генетическом и эпигенетическом) и эффективно дополняют микрочипы кДНК.

Адрес для переписки: факс: (095) 315-05-01, e-mail: ebraga@genetika.ru