

жет объясняться рецепторной функцией белка PRAME, находящегося на поверхности опухолевой клетки.

А.А. Макашов, А.П. Козлов

РАЗЛИЧНЫЕ КЛАССЫ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА ОБЛАДАЮТ РАЗЛИЧНОЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ НОВИЗНОЙ

Биомедицинский центр, Санкт-Петербург;

ФГАОУ ВО СПбПУ, Санкт-Петербург

Введение. Ранее мы показали, что человеческий геном содержит многие эволюционно новые гены и/или нуклеотидные последовательности, которые экспрессируются опухолеспецифически либо преимущественно в опухолях.

Цель исследования. В данной работе планировалось изучить эволюционную новизну различных классов опухолеассоциированных генов человека.

Материалы и методы. Были изучены следующие функциональные классы генов человека: гены домашнего хозяйства; онкогены; дифференцировочные гены; гены опухолевых супрессоров; гены, ассоциированные с различными опухолями; гены опухолевых антигенов, отобранных для создания противоопухолевой вакцины; гомеозисные гены; гены, вовлеченные в апоптоз; гены раково-тестикулярных антигенов; белковые гены и гены некодирующих РНК с высокой опухолеспецифичностью, выявленные нами с помощью метода глобального вычитания *in silico* (ГВ); все аннотированные белоккодирующие гены человека. Для определения эволюционной новизны вышеперечисленных генов были применены программы HomoloGene, release68, ProteinHistorian, BLAST и HMMER.

Результаты. Для каждого функционального класса генов была построена кривая филогенетического распределения их ортологов. Самое верхнее положение на графике заняла кривая, описывающая филогенетическое распределение ортологов генов домашнего хозяйства. Ниже нее расположились кривые филогенетического распределения ортологов дифференцировочных генов, онкогенов, генов, ассоциированных с различными опухолями, и генов опухолевых супрессоров. Эта группа кривых формирует первый кластер. Промежуточное положение на графике занимает кривая распределения ортологов всех белоккодирующих генов человека. Под ней располагается второй кластер, включающий в себя кривые филогенетического распределения генов апоптоза, гомеозисных генов, опухолевых антигенов и белковых генов, выявленных с помощью ГВ. Самое нижнее положение на графике занимает группа кривых таксономического распределения ортологов генов раково-тестикулярных антигенов (всех и расположенных только на X-хромосоме), генов некодирующих РНК, выявленных ГВ. Эта группа является 3-м кластером, включающим в себя эволюционно наиболее новые гены.

Заключение. Нами обнаружено, что различные классы опухолеассоциированных генов обладают различной эволюционной новизной. Мы подтвердили существование генов *TSEEN* (*tumor specifically expressed, evolutionarily novel*). Параллельная эволюция онкогенов, генов опухолевых супрессоров и дифференцировочных генов свидетельствует о роли опухолей в происхождении новых клеточных типов.

Разобшенность кривых, принадлежащих к первому и второму кластерам, свидетельствует о разобшенности процессов образования новых типов клеток и морфогенеза. Различные подклассы генов *TSEEN* принадлежат к описанному нами выше 3-му кластеру.

С.Ю. Маклакова, В.В. Гопко, Г.А. Шипулин,

Т.С. Зацепин, Е.К. Белоглазкина, Н.В. Зык,

А.Г. Мажуга, В.Э. Котелянский

СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ

ФГАОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

Введение. Паренхимными клетками печени в больших количествах (0,5–1 млн на 1 гепатоцит) экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). Способность ASGPR переносить через мембрану высокомолекулярные структуры, его уникальное расположение исключительно на поверхности гепатоцитов, высокая степень экспрессии, быстрый цикл регенерации делают его перспективной мишенью для адресной доставки биологически активных веществ в паренхимные клетки печени. Исходя из структурных особенностей рецептора, ранее были предложены молекулы-векторы разветвленного строения, содержащие 3 остатка галактозы или N-ацетилгалактозамина. Такие тривалентные лиганды продемонстрировали высокую аффинность по отношению к рецептору-мишени.

Цель исследования — синтез тривалентных лигандов ASGPR и исследование возможности получения конъюгатов на их основе с помощью медькатализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Материалы и методы. Состав и строение полученных соединений подтверждали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрии. ЯМР-спектры ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах Bruker DPX-300 и Agilent 400 MR с частотами 400 и 100 МГц. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). В работе использовали коммерческие реактивы (Sigma-Aldrich) без дополнительной очистки.

Результаты. Нами оптимизирована общая методика получения тривалентных лигандов ASGPR, универсальность которой была продемонстрирована на примере синтеза структур, содержащих различные углеводные остатки (N-ацетилгалактозамин, N-ацетилглюкозамин и N-ацетилманнозамин). Использованный подход позволяет получать лиганды с азидной группой, что открыло возможность конъюгирования данных соединений-векторов с модельным олигонуклеотидом dT₂₀, содержащим терминальную тройную связь, с помощью медькатализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Заключение. Лиганды, полученные в результате данной работы, обладают высоким потенциалом как векторные фрагменты для направленной доставки биологически активных веществ в клетки печени. Введение азидной группы в структуру позволяет селективно и с высокими выходами получать конъюгаты с терапевтическими молекулами.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 14-34-00017).