

## ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ 6.6.

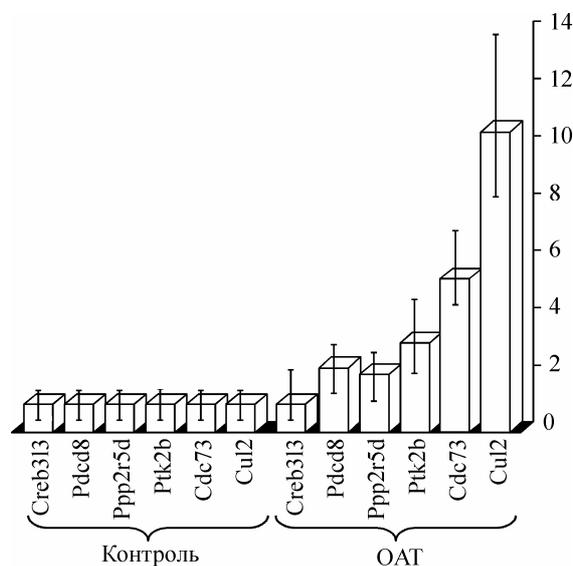
### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ. БИОИНЖЕНЕРИЯ

#### Программа 6.6.1. Биоинженерия и молекулярно-генетические механизмы реализации генетической информации

Сотрудниками Института цитологии и генетики с целью выяснения механизма опухолесупрессорного действия FOXA-белков в печени проведен поиск их потенциальных генов-мишеней, контролирурующих пролиферацию. В регуляторных районах 40 дифференциально экспрессирующихся генов, связанных с регуляцией пролиферации, проведен поиск сайтов связывания FOXA компьютерным методом SITECON. Выявлено 11 генов, содержащих кластеры потенциальных FOXA-сайтов. Методом задержки в геле подтверждено взаимодействие FOXA с такими микросателлитными сайтами. Методом ПЦР в реальном времени исследовано влияние гепатоканцерогена OAT, который приводит к снижению активности FOXA, на экспрессию шести генов, содержащих подтвержденные сайты (рис. 20). Показано, что под действием OAT резко возрастает уровень мРНК двух генов *Cul2* и *CDC73*, продукты которых являются активаторами клеточного цикла. Увеличение экспрессии этих генов может способствовать развитию опухолей за счет активации пролиферации.

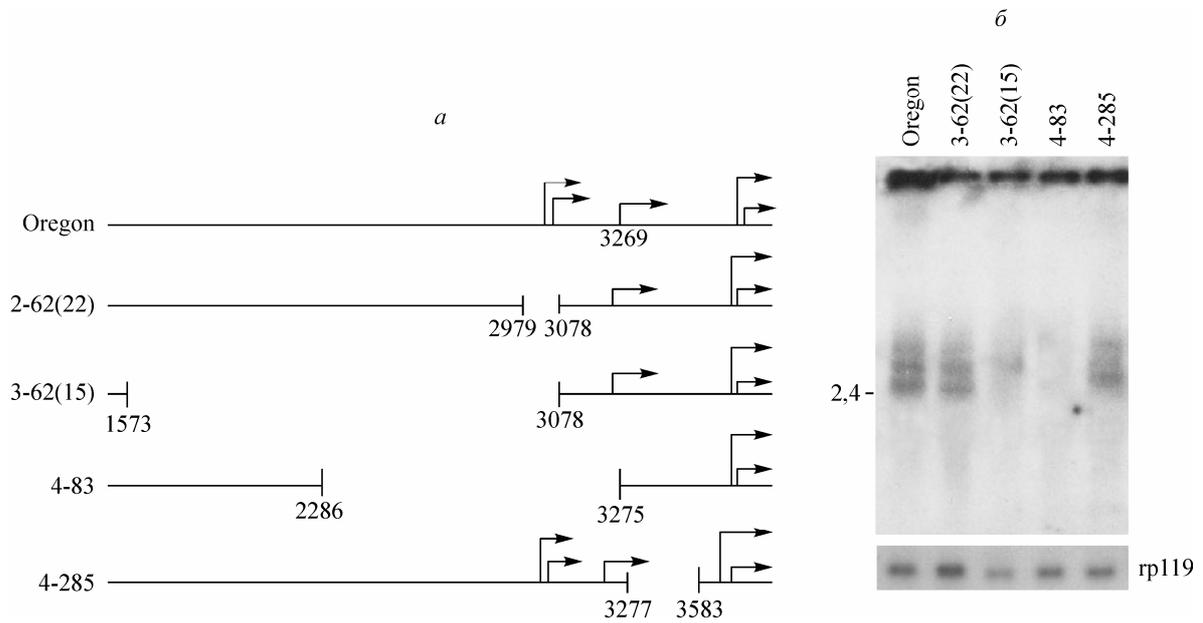
Ген *Trithorax-like* (*Trl*) дрозофилы кодирует многофункциональный белок GAGA, требующийся для обеспечения нормальной экспрессии многих генов дрозофилы. Для идентификации районов, участвующих в ткане- и стадийспецифической регуляции экспрессии *Trl*, учеными этого же Института был получен набор делеций, удаляющих разные участки 5'-некодирующей области гена (рис. 21, а). Установлено, что жизнеспособность мутантов *Trl*<sup>362ex</sup>, *Trl*<sup>15</sup> и *Trl*<sup>4-285</sup> снижена по сравнению с нормой на 30, 90 и 50 % соответственно. Мутация *Trl*<sup>4-83</sup> приводит к полной гибели мутантов на ранних стадиях развития. У *Trl*<sup>362ex</sup>-мутантов, характеризующихся минимальным сни-

жением жизнеспособности, не выявлено изменений уровня экспрессии гена на ранних стадиях развития, тогда как остальные мутанты демонстрируют значительное нарушение экспрессии гена на стадии куколки (рис. 21, б). Таким образом, в районах, удаляемых делециями *Trl*<sup>15</sup>, *Trl*<sup>4-83</sup> и *Trl*<sup>4-285</sup>, располагаются функционально-значимые последовательности, требующиеся для обеспечения правильной экспрессии гена на стадии куколки. При этом наибольшее значение, по-видимому, имеет участок, в котором располагается третий сайт инициации транскрипции, поскольку его удаление у *Trl*<sup>4-83</sup>-мутантов приводит к их гибели.



**Рис. 20.** Изменение экспрессии шести потенциальных генов-мишеней FOXA в печени под действием OAT.

По оси абсцисс — названия генов, по оси ординат — уровень экспрессии генов относительно внутреннего стандарта (GAPDH).



**Рис. 21.** Схема мутаций, затрагивающих 5'-регуляторную область гена *Tgl* (стрелками указаны сайты инициации транскрипции, картированные в яйчниках. Oregon — дикий тип дрозофилы, контроль) (а) и анализ экспрессии гена *Tgl* в куколках (внизу как контроль нанесения представлена гибридизация с зондом *gr119*) (б).