

УДК 616-006

Роль белков MCTS1 и DENR в регуляции механизмов, ассоциированных со злокачественным перерождением клеток

Е. Ю. Широкова^{1,2*}, В. С. Прасолов¹, П. В. Спирин¹¹Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, 119991 Россия²Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный, 141701 Россия

*E-mail: elena.j.shirokova@phystech.edu

Поступила в редакцию 01.09.2020

Принята к печати 28.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11181

РЕФЕРАТ Белки MCTS1 (Malignant T-cell-amplified sequence 1) и DENR (Density regulated re-initiation and release factor) участвуют в реинициации трансляции. В функциональном и структурном отношении комплекс этих белков является аналогом неканонического фактора инициации трансляции eIF2D. Считается, что повышенная экспрессия MCTS1 и DENR сопряжена с развитием ряда злокачественных заболеваний. Известно, что MCTS1 вовлечен в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и механизмов иммунного надзора, тогда как роль DENR в развитии злокачественных заболеваний остается практически неизученной. Отдельные данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии DENR может иметь прогностическое значение при раке легкого, желудка, раке почки, а также гепатоцеллюлярной карциноме. Также известно, что этот белок может быть вовлечен в регуляцию циклических процессов, связанных со сменой дня и ночи. В обзоре рассмотрены данные об этих белках с целью определения возможности их применения как потенциальных прогностических и терапевтических мишеней при борьбе со злокачественными заболеваниями. **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** белки MCTS1 и DENR, злокачественное перерождение клеток, факторы инициации трансляции, сигнальные каскады, апоптоз, клеточный цикл.

ВВЕДЕНИЕ

Принято считать, что возникновение мутаций, ассоциированных со злокачественной трансформацией клеток, приводит к нарушению экспрессии значительного числа генов, белковые продукты которых вовлечены в регуляцию активности многих сигнальных каскадов. Эти каскады участвуют в механизмах, ответственных за дифференцировку, пролиферацию, чувствительность к апоптотическим сигналам, ростовым факторам и цитокинам.

Нарушения баланса сигнальных каскадов могут приводить к трансформации клеток с последующим формированием опухоли. Поиск генов-мишеней и кодируемых ими белков, вовлеченных в злокачественную трансформацию клеток, является одной из основных задач современной противоопухолевой биомедицины. В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что к числу таких генов можно отнести гены MCTS1 и DENR.

ЭКСПРЕССИЯ MCTS1 И DENR

Ген MCTS1 (Malignant T-cell-amplified sequence 1), локализованный на длинном плече X-хромосомы (Xq22–24), впервые был описан в 1998 году, тогда же была предложена гипотеза о его вовлеченности в развитие злокачественных заболеваний, в частности, онкотрансформацию T-клеток [1]. Позже показали, что белок MCTS1 имеет в своей структуре РНК-связывающий домен PUA, характерный для некоторых белков, связывающих тРНК и рРНК [2]. Затем установили, что PUA-домен MCTS1 участвует во взаимодействии с кэп-связывающим комплексом, один из компонентов которого – белок DENR – содержит домен SUI1, отвечающий за инициацию трансляции [3–5].

В настоящий момент известно, что в норме оба белка экспрессируются практически во всех тканях, однако механизмы, в регуляции которых они участвуют, все еще не установлены. Предполагается,

что MCTS1 участвует в регуляции различных процессов, включая и регуляцию клеточного цикла, и индукцию апоптоза. Ген, кодирующий белок DENR (Density regulated re-initiation and release factor) локализован на длинном плече хромосомы 12 (12q24.31). Свое название DENR получил, когда обнаружили тесную корреляцию между его количеством и плотностью клеток в культуре [6]. В 3'-нетранслируемой области мРНК DENR находятся участки, богатые аденином и урацилом. Такие участки часто оказываются областями связывания некоторых белков, участвующих в «обороте» мРНК. В частности, с аденин/урацил-богатыми участками 3'-нетранслируемой области мРНК DENR может связываться рибонуклеопротеин AUF1, при этом снижение экспрессии AUF1 с помощью РНК-интерференции приводит к увеличению количества белка DENR в клетках [7–9].

Сравнительно недавно в ходе анализа данных рибосомного профайлинга клеток линии NIH3T3 с нокдауном DENR обнаружили, что этот белок может связываться с короткой открытой рамкой считывания (uORF) мРНК гена CLOCK, одного из ключевых регуляторов циркадных ритмов [10, 11]. На основании этого сделан вывод, что DENR также может входить в число белков, потенциально вовлеченных в регуляцию циклических колебаний биологических процессов, связанных со сменой дня и ночи. На лабораторных мышах показано, что белки DENR и MCTS1 участвуют в миграции нейронов при формировании мозга. При этом в нейтральных клетках пациентов с аутизмом и синдромом Аспергера обнаружены мутации гена DENR (p.C37Y и p.P121L соответственно), приводящие к синтезу аномальных форм белка [12].

MCTS1 И DENR И РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ

Как уже упомянуто выше, наиболее подробно изучено участие белков MCTS1 и DENR в регуляции трансляции. Сравнительно недавно стало известно, что комплекс MCTS1–DENR имеет высокую степень гомологии с фактором инициации трансляции eIF2D [13]. Показано, что комплекс MCTS1–DENR играет важную роль в реинициации трансляции [14–18]. В эукариотических клетках реинициация трансляции может происходить, когда рибосома начинает трансляцию с короткой открытой рамки считывания (uORF), предшествующей основной. В этом случае происходит терминация трансляции с последующей ее реинициацией с основной рамки считывания [19]. Однако молекулярные механизмы, регулирующие реинициацию трансляции, пока недостаточно изучены. Известно, что в реинициации участвуют несколько факторов, в число которых входят так называемые канонические факторы инициации трансляции

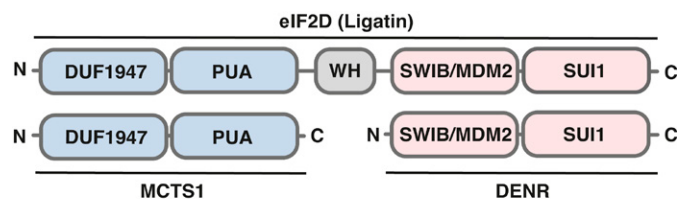


Рис. 1. Доменная организация DENR, MCTS1 и eIF2D. DUF1947 – домен, функция которого не установлена; PUA – РНК-связывающий домен; SWIB/MDM2 – области гомологии с одноименными белками – SWIB, вовлеченному в изменение структуры хроматина, и MDM2 – ингибитору p53; SUI1 – область белка, функционально сходная с фактором инициации трансляции eIF1; WH (winged helix) – ДНК-связывающий домен. Голубым выделены области гомологии с MCTS1, розовым – области гомологии DENR

eIF1, eIF2 и eIF3, которые остаются связанными с рибосомами после терминации на коротких uORF [20]. В дальнейшем установлено, что в механизм реинициации трансляции вовлечен eIF2D – более крупный белок с участком гомологии к MCTS1 в N-концевой области и к DENR – в С-концевой [14, 15].

На рис. 1 схематически показаны области гомологии данных белков.

На различных моделях, в том числе на клетках человека, показано, что DENR и MCTS1 участвуют в реинициации трансляции [18, 21]. При этом известно, что реинициация трансляции сопровождается образованием гетеродимерного комплекса MCTS1–DENR и его связыванием с тРНК [22]. Установлено, что гетеродимер MCTS1–DENR в процессе реинициации трансляции связывается с малой 40S субъединицей рибосомы при непосредственном участии MCTS1 и спирали h24 18S рРНК и взаимодействии С-концевого участка DENR с спиралью h44 18S рРНК. Считается, что в результате этого взаимодействия тРНК привлекается к Р-сайту 40S субъединицы рибосомы. С помощью рентгеноструктурного анализа С-концевого участка DENR установлена высокая степень гомологии этого белка и фактора инициации eIF1 [23], что также указывает на вовлеченность DENR в регуляцию трансляции.

MCTS1 В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И АКТИВНОСТИ CDK4/6

Белок MCTS1 участвует в регуляции клеточного цикла. Ранее было показано, что сверхэкспрессия MCTS1 увеличивает скорость пролиферации клеток NIH3T3, в частности, за счет ускорения прохождения фазы G1 клеточного цикла. При этом происходит стимуляция роста клеток [1]. Анализ роста клеток в полужидкой среде показал, что жизнеспособные

колонии способны образовывать только клетки со сверхэкспрессией *MCTS1* [1, 24, 25]. Показано, что эктопическая экспрессия гена *MCTS1* в зависимых от интерлейкина-2 (IL-2) Т-клетках линии EC155 человека приводит к снижению их чувствительности к сигналам апоптоза [24]. Прохождение клетками G1-фазы клеточного цикла осуществляется при участии циклинов D- и E-типа, а также циклинзависимых киназ (CDK). Циклины типа D образуют комплексы с CDK4 или CDK6 (рис. 2) [26–30]. Показано, что эктопическая экспрессия *MCTS1* в клетках NIH3T3 приводит к увеличению количества циклина D и эффективности образования комплексов циклин D/CDK4 и циклин D/CDK6 [24].

В нуклеотидной последовательности гена *MCTS1* обнаружен участок, имеющий ограниченную степень гомологии с последовательностью, кодирующей циклин H, а именно участок, отвечающий за белок-белковые взаимодействия [31]. Такая гомология между *MCTS1* и циклином H может косвенно указывать на участие белка *MCTS1* в регуляции клеточного цикла, а именно его митотической фазы.

MCTS1 И РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА

Известно, что *MCTS1* вызывает снижение внутриклеточного уровня белков p53 и p21, что также может вносить вклад в злокачественное перерождение клеток и способствовать развитию опухоли [31]. Известно, что обработка клеток MCF-7 человека блеомицином, который вносит двухцепочечные разрывы в ДНК быстроделющихся клеток, приводит к увеличению экспрессии *TP53* (p53). Показано, что эктопическая экспрессия *MCTS1* снижает уровень активации p53 в клетках, обработанных блеомицином, и, как следствие, эффективность апоптоза поврежденных клеток [31].

При этом клетки с эктопической экспрессией *MCTS1* содержат больше убиквитинированного p53 (Ub-p53) и фосфорилированного MDM2. Это говорит о том, что снижение количества p53, обусловленное высокой экспрессией *MCTS1*, может быть связано с MDM2-зависимой деградацией p53 в протеасомах [32]. Обработка таких клеток ингибитором протеасом MG132 приводила к повышению количества p53, что указывает на участие *MCTS1* в регуляции его стабильности [31].

С другой стороны, обработка клеток с эктопической экспрессией *MCTS1* блеомицином приводила к менее эффективному синтезу белка p21 – одного из основных мишеней p53, по сравнению с контрольными клетками. При подавлении экспрессии *MCTS1* с помощью siРНК наблюдалось повышение уровней экспрессии не только p53, но и p21 (рис. 3) [31]. Известно, что сигнальный каскад MEK/ERK

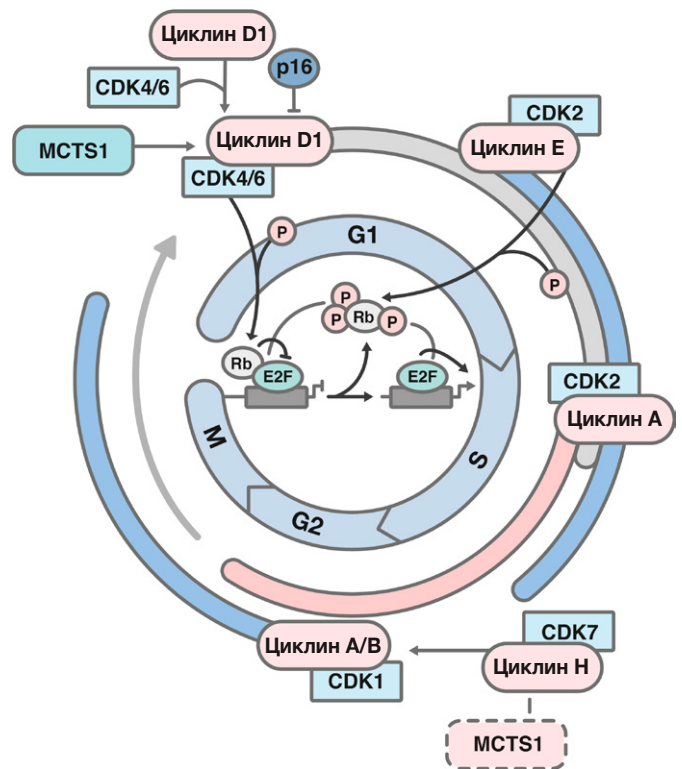


Рис. 2. Схема клеточного цикла. CDK – циклинзависимые киназы, участвуют в прохождении фаз клеточного цикла; фосфорилирование Rb (белок ретинобластомы) регулирует G1/S-переход клеточного цикла; E2F – фактор транскрипции; p16 (CDKN2A) – ингибитор CDK, замедляет переход клеток из фазы G1 в фазу S клеточного цикла; фазы клеточного цикла – G1 – пресинтетическая, S – синтетическая, G2 – постсинтетическая, M – митотическая

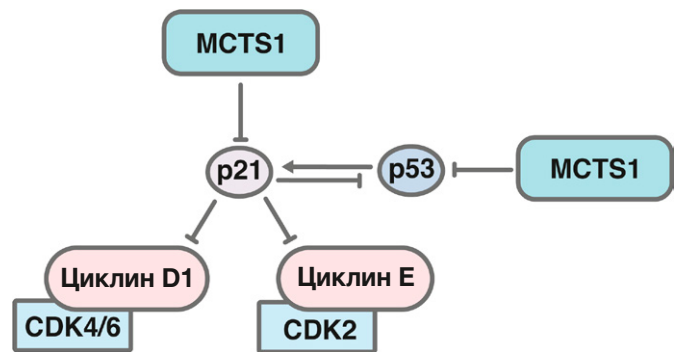


Рис. 3. Влияние *MCTS1* на проапоптотический белок p53 и его ингибитор p21. Образование комплексов циклина D1 с CDK4/6 и циклина E с CDK2 считается основным регулятором прохождения фазы G1 клеточного цикла

участвует в регуляции активности p53 и экспрессии p21 [33, 34]. Обнаружено, что MCTS1 усиливает фосфорилирование протеинкиназы ERK1/2 (pMAPK) [35], которая входит в один из основных сигнальных каскадов, вовлеченных в злокачественную трансформацию клеток, и ассоциирован с чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам [36–39]. Подавление экспрессии MCTS1 (методом РНК-интерференции) в линиях клеток MCF-10A рака молочной железы и A549 рака легкого приводит к активации каспазы-3 и гибели этих клеток. При этом показано, что подавление экспрессии MCTS1 в ксенографтных опухолях рака легкого и рака молочной железы существенно подавляет развитие опухоли [35, 40].

СВЯЗЬ MCTS1 С ХРОМОСОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ

В ходе выполнения цитогенетического анализа показано, что MCTS1 влияет на целостность генома. В частности, установлено, что облучение клеток линии MCF-7 со сверхэкспрессией MCTS1 приводит к увеличению числа хромосомных разрывов на 20%, образованию более крупных хромосом на 28% и сокращению расстояния между хроматидами на 62% по сравнению с контрольными образцами [31]. Таким образом, в клетках, экспрессирующих MCTS1, чаще возникают хромосомные aberrации.

Известно, что MCTS1 снижает чувствительность клеток к этопозиду, ингибитору топоизомеразы II. Чтобы сравнить чувствительность клеток, экспрессирующих MCTS1, к генотоксическому действию этопозиды, использовали метод ДНК-комет, который позволяет определить частоту двухцепочечных разрывов в ДНК и их репарации. Показано, что обработанные этопозидом клетки, сверхэкспрессирующие MCTS1, имели более короткий «хвост» ДНК-кометы, что говорит о более эффективном прохождении процессов репарации по сравнению с контрольными клетками с низким уровнем экспрессии MCTS1 [31]. Показано также, что снижение экспрессии MCTS1 может вызывать активацию протеолитического разрезания поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) и снижение ее активности. PARP является одним из основных белков, отвечающих за репарацию ДНК, в том числе обусловленную действием химиотерапевтических препаратов [41]. Необходимо отметить, что ингибиторы PARP рассматриваются в качестве перспективных средств для борьбы с рядом злокачественных образований [42–44].

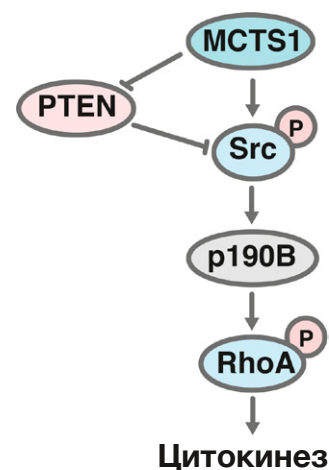
ВЛИЯНИЕ MCTS1 НА АКТ И СИГНАЛИНГ Src

Протеинфосфатаза PTEN – один из основных участников негативной регуляции сигнального ка-

скада АКТ (протеинкиназы В). Повреждение PTEN в результате мутаций или существенное снижение экспрессии этого белка может быть причиной злокачественной трансформации клеток [45–49]. Установлено, что эктопическая экспрессия MCTS1 в клетках перевиваемой линии рака молочной железы человека (MCF-10A) приводит к снижению уровня мРНК PTEN и количества синтезируемого белка PTEN [40]. Показано, что повышенная экспрессия MCTS1 сопровождается деградацией PTEN. MCTS1 стимулирует также взаимодействие белков Src и p190B, что приводит к образованию комплекса, ингибирующего RhoA (рис. 4), одного из основных факторов, регулирующих цитокинез [50].

Известно, что MCTS1 регулирует не только Src, но и сигнальный каскад Shc-Ras-ERK. Shc (трансформирующий белок 1 с доменом гомологии Src) представляет собой адапторный белок, участвующий в передаче сигнала при активации некоторых рецепторов [51], в частности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [52], рецептора erbB-2 [53] и рецептора инсулина [54]. В клетках, как правило, присутствует несколько изоформ белка Shc. Избыток Shc ассоциирован с аномальной активацией сигнального каскада ERK [55], что, в свою очередь, существенно влияет на развитие и течение злокачественных заболеваний, в том числе на чувствительность злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам. Показано, что подавление экспрессии MCTS1 с помощью РНК-интерференции в перевиваемых клетках рака молочной железы и легкого приводит к снижению количества изоформ p66, p52 и p46 белка Shc [35]. Непосредственное влияние MCTS1 на сигнальный путь, включающий Shc, может частично объяснять, каким образом повышение экспрессии MCTS1 связано с индукцией накопления циклина D1 и активацией фосфорилирования белка

Рис. 4. Влияние MCTS1 на PTEN/Src-сигналинг. PTEN – ингибитор сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR; Src – протеинкиназа семейства Src-киназ, RhoA – малая GTP-аза семейства Ras



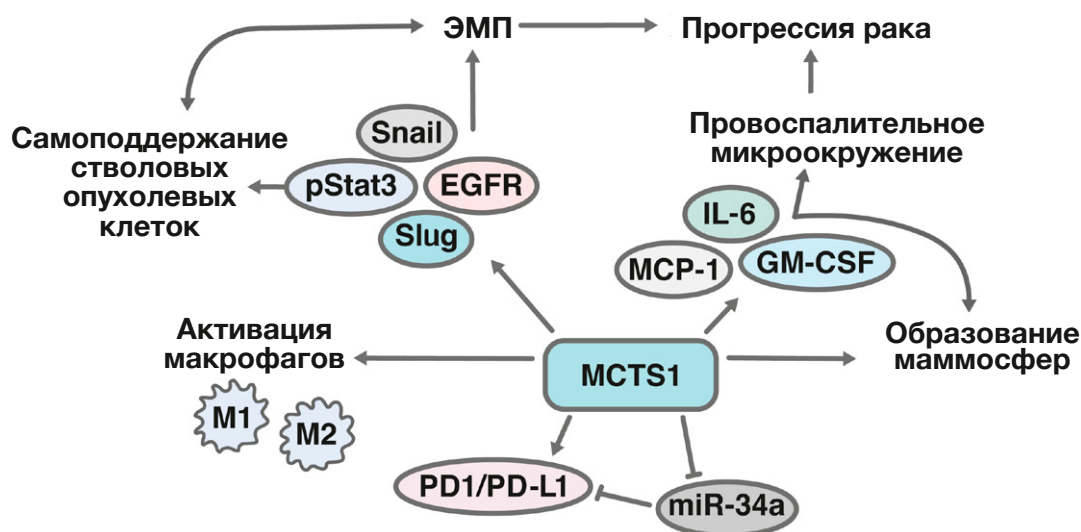


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая вклад MCTS1 в эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), реализацию механизма ухода опухолевых клеток от иммунного надзора и активацию провоспалительных факторов клетками опухоли. Snail, Slug – транскрипционные факторы, вовлеченные в ЭМП; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; IL-6 – интерлейкин-6, MCP-1 – фактор хемотаксиса моноцитов, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; M1 – классически активированные макрофаги, обеспечивающие продукцию провоспалительных цитокинов, M2 – макрофаги, отвечающие за реализацию противовоспалительных механизмов

Rb, что отражается на ускорении прохождения фазы G1 клеточного цикла (рис. 2).

РОЛЬ MCTS1 В СИГНАЛЬНОМ ПУТИ IL-6/IL-6R

Известно, что сигнальный путь IL-6/STAT3 участвует в регуляции самоподдержания стволовых клеток рака молочной железы [56]. Показано, что эктопическая экспрессия MCTS1 в линии клеток рака молочной железы человека (MDA-MB-231) стимулирует образование злокачественных опухолеподобных структур – маммосфер – при культивировании этих клеток в определенных условиях. Существенно, что увеличение экспрессии MCTS1 приводит к повышению уровней CD44 – маркера стволовых опухолевых клеток [57]. Обнаружено, что обработка клеток с эктопической экспрессией MCTS1 цитокином IL-6 приводит к еще более интенсивному образованию маммосфер, поэтому высказано предположение, что MCTS1 может быть вовлечен в регуляцию сигналинга IL-6 (рис. 5). Обработка клеток тоцилизумабом – моноклональным антителом, блокирующим рецептор IL-6, снижает интенсивность образования маммосфер в условиях индукции MCTS1, а также приводит к существенному снижению содержания клеток, несущих маркеры стволовых опухолевых клеток CD44+/CD24- до уровня, сопоставимого с контрольными образцами [57].

В ходе изучения связи MCTS1 и IL-6 с клиническим течением заболевания выявлена положительная корреляция между уровнями экспрессии этих белков у всех пациенток с трижды негативным раком молочной железы с дефицитом экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (HER2), рецептора эстрогенов (ER) и рецептора прогестерона (PR). Более того, оказалось, что высокие уровни экспрессии MCTS1 и IL-6 коррелируют с риском развития метастазов [57].

Известно, что цитокины и факторы роста, продуцируемые клетками микроокружения опухоли, играют важную роль в прогрессии опухолей [58–60]. Установлено, что клетки трижды негативного рака молочной железы с повышенной экспрессией MCTS1 секретируют значительно больше провоспалительных цитокинов – IL-6, MCP-1 и GM-CSF, чем клетки с относительно более низким уровнем экспрессии данного гена [57].

MCTS1 И ИММУННЫЙ НАДЗОР ЗА ОПУХОЛЬЮ

При разработке подходов к иммунотерапии злокачественных заболеваний используют различные методы блокады иммунных контрольных точек, а именно рецепторов и лигандов, ответственных за регуляцию иммунного надзора [61]. Один из наиболее изучаемых в настоящее время механизмов основан на блокирова-

нии рецептора PD1 и его лиганда PD-L1. Повышенный уровень PD-L1 наблюдается при многих онкопатологиях. Считают, что аномально высокая экспрессия этого лиганда на поверхности злокачественных клеток связана с их уходом от иммунного надзора [62, 63]. Одобрено применение антител, нацеленных на PD1/PD-L1, при некоторых видах рака (меланома, немелкоклеточный рак легкого, лимфома Ходжкина, рак мочевого пузыря, почечно-клеточная карцинома, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак молочной железы, карцинома из клеток Меркеля, гепатоцеллюлярная карцинома и рак желудка) [62]. Однако оказалось, что применение антител против PD1/PD-L1 эффективно только у части пациентов и не всегда позволяет добиться нужного результата. Известно, что в регуляции сигнального пути PD-L1 участвует микроРНК miR-34a [64, 65]. Показано, что повышение экспрессии miR-34a в раковых клетках вызывает выраженный противоопухолевый эффект [65].

MCTS1 способен индуцировать экспрессию PD-L1 и снижать при этом уровень miR-34a. Известно, что miR-34a может ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), индуцируемый при активации сигнального каскада TGF- β (трансформирующий фактор роста β) [66]. При этом miR-34a негативно влияет на экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в реализации ЭМП (Snail, Slug и ZEB1), а также белки, ассоциированные с поддержанием стволовых опухолевых клеток (BMI1, CD44, CD133, OLFM4, c-MYC) [67]. Помимо этого, miR-34a непосредственно участвует в регуляции активации макрофагов в микроокружении опухолей и тесно связана с иммунным ответом на опухолевые клетки. Все это позволяет предположить, что подавление MCTS1 и одновременная активация гена *miR-34a* можно рассматривать как перспективную стратегию терапии рака молочной железы.

РОЛЬ MCTS1 И DENR В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Предположение о вовлеченности MCTS1 в онкотрансформацию лимфоидных клеток было высказано практически сразу после открытия данного гена. Это было связано с аномальной амплификацией MCTS1 в разных линиях злокачественных лимфоидных клеток. В нормальных лимфоидных тканях ген MCTS1 экспрессируется на низком уровне [67].

Повышение экспрессии MCTS1 выявлено в IL-2-независимых, но не в IL-2-зависимых Т-клеточных линиях, включая IL-2-стимулированные лимфоциты периферической крови (PBL) [67]. Высокий уровень экспрессии MCTS1 обнаружен также в ряде трансформированных В-клеточных линий, полученных от пациентов с неходжкинской лимфомой [67].

Так, повышение уровня MCTS1 обнаружено в 41% образцов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Однако экспрессия MCTS1 не обнаружена в клетках хронического лимфолейкоза [67].

В дальнейшем показали, что повышение экспрессии MCTS1 характерно не только для злокачественных заболеваний лимфоидной природы.

С использованием метода Каплана-Мейера (kmplot.com) обнаружено, что высокая экспрессия MCTS1 в образцах опухолей при раке молочной железы связана с более низкой общей выживаемостью больных, чем больных с относительно более низким уровнем экспрессии MCTS1. Это характерно и для TP53-позитивных форм рака молочной железы, рака молочной железы без метастазов в лимфатические узлы, а также для HER2-отрицательного типа рака молочной железы и люминальных подтипов А и В рака молочной железы. Пациенты, в биоптатах которых выявлены относительно высокие уровни экспрессии MCTS1, имели более низкую безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами с низким уровнем MCTS1.

Повышенные уровни экспрессии MCTS1 выявлены также в образцах рака легкого. При этом высокие уровни экспрессии были характерны для всех четырех стадий заболевания [57].

В результате биоинформатического анализа транскриптома опухолевых клеток, полученных от пациентов с раком легкого, раком желудка, гепатоцеллюлярной карциномой и раком почки, показано, что низкие уровни экспрессии DENR коррелируют с более благоприятным течением заболевания и лучшим прогнозом [68]. Методом анализа обогащенности по функциональной принадлежности (GSEA) показано, что DENR может быть связан с регуляцией сигнальных каскадов, отвечающих за прохождение клеточного цикла, за репарацию ДНК и сплайсинг [68]. Анализ экспрессии DENR в метастазах рака легкого показал, что более высокая экспрессия этого гена характерна для метастазов в лимфатические узлы.

В диагностике злокачественных заболеваний широко используют определение онкомаркера альфа-фетопротеина в сыворотке крови. Повышенное количество альфа-фетопротеина обнаруживают в сыворотке крови при раке печени, молочной железы, желудка и иногда раке легкого [69, 70]. Также известно, что высокий уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови связан с плохим прогнозом у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [71]. На основании биоинформатического анализа баз данных транскриптомов пациентов с различными онкологическими заболеваниями установлено, что высокий уровень экспрессии DENR в клетках опухоли

коррелирует с высоким содержанием альфа-фето-протеина в сыворотке крови [68].

Существенно, что более высокие уровни экспрессии *DENR* характерны для более поздних стадий прогрессии опухолей разного типа, включая гепатоцеллюлярную карциному, рак легкого, молочной железы, почки и прямой кишки. В одном из исследований отмечено, что относительно более высокие уровни экспрессии *DENR* могут указывать на повышенный риск развития глиомы у собак [72]. Это установлено на основе сравнительного анализа транскриптомов образцов головного мозга собак пород, предрасположенных к развитию глиомы, и пород, менее предрасположенных к данной группе заболеваний.

Приведенные выше сведения косвенно указывают на то, что *DENR* может быть связан с возникновением и развитием онкопатологий, а возможно, принимает непосредственное участие в развитии опухоли. Однако необходимо отметить, что большая часть ин-

формации, свидетельствующей в пользу этого предположения, получена путем биоинформатического анализа. При этом отсутствуют данные, указывающие на функциональное влияние этого белка на ростовые характеристики клеток и чувствительность к химиотерапевтическим препаратам. Необходимо также отметить, что в настоящий момент существует относительно небольшое количество данных, описывающих вовлеченность *DENR* в регуляцию экспрессии генов, участвующих в развитии злокачественных заболеваний.

Указанные факты свидетельствуют в пользу того, что белки *DENR* и *MCTS1* могут рассматриваться в качестве перспективных диагностических и терапевтических мишеней. ●

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-09151) и Российского научного фонда (грант № 21-14-00355).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prośniak M., Dierov J., Okami K., Tilton B., Jameson B., Sawaya B.E., Gartenhaus R.B. // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 19. P. 4233–4237.
2. Hachem A., Nandi S. // *Translational Oncogenomics.* 2007. V. 2. P. 79–84.
3. Kasperaitis M.A.M., Voorma H.O., Thomas A.A.M. // *FEBS Lett.* 1995. V. 365. № 1. P. 47–50.
4. Yoon H.J., Donahue T.F. // *Mol. Cell. Biol.* 1992. V. 12. № 1. P. 248–260.
5. Reinert L.S., Shi B., Nandi S., Mazan-Mamczarz K., Vitolo M., Bachman K.E., He H., Gartenhaus R.B. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 18. P. 8994–9001.
6. Deyo J.E., Chiao P.J., Tainsky M.A. // *DNA Cell. Biol.* 1998. V. 17. № 5. P. 437–447.
7. Vakilav S., Blume S.W., Grizzle W.E. // *Front. Oncol.* 2017. V. 7. P. 158.
8. Mazan-Mamczarz K., Hagner P.R., Dai B., Wood W.H., Zhang Y., Becker K.G., Liu Z., Gartenhaus R.B. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 19. P. 7730–7735.
9. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. // *Cancer Genomics-Proteomics.* 2007. V. 4. № 3. P. 233–239.
10. Castelo-Szekely V., Matos M.D., Tusup M., Pascolo S., Ule J., Gatfield D. // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № 10. P. 5193–5209.
11. Janich P., Arpat A.B., Castelo-Szekely V., Lopes M., Gatfield D. // *Genome Res.* 2015. V. 25. № 12. P. 1848–1859.
12. Haas M.A., Ngo L., Li S.S., Schleich S., Qu Z., Vanyai H.K., Cullen H.D., Cardona-Alberich A., Gladwyn-Ng I.E., Pagnamenta A.T., et al // *Cell Repts.* 2016. V. 15. № 10. P. 2251–2265.
13. Weisser M., Schäfer T., Leibundgut M., Böhringer D., Aylett C.H.S., Ban N. // *Mol. Cell.* 2017. V. 67. № 3. P. 447–456.
14. Dmitriev S.E., Terenin I.M., Andreev D.E., Ivanov P.A., Dunaevsky J.E., Merrick W.C., Shatsky I.N. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 35. P. 26779–26787.
15. Skabkin M.A., Skabkina O.V., Dhote V., Komar A.A., Hellen C.U.T., Pestova T.V. // *Genes Dev.* 2010. V. 24. № 16. P. 1787–1801.
16. Skabkin M.A., Skabkina O.V., Hellen C.U.T., Pestova T.V. // *Mol. Cell.* 2013. V. 51. № 2. P. 249–264.
17. Zinoviev A., Hellen C.U.T., Pestova T.V. // *Mol. Cell.* 2015. V. 57. № 6. P. 1059–1073.
18. Schleich S., Strassburger K., Janiesch P.C., Koledachkina T., Miller K.K., Haneke K., Cheng Y.-S., Kuchler K., Stoecklin G., Duncan K.E., et al. // *Nature.* 2014. V. 512. № 7513. P. 208–212.
19. Jackson R.J., Hellen C.U.T., Pestova T.V. // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol. Acad. Press.* 2012. V. 86. P. 45–93.
20. Mohammad M.P., Pondělíčková V.M., Zeman J., Gunišová S., Valášek L.S. // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45. № 5. P. 2658–2674.
21. Schleich S., Acevedo J.M., Hohenberg K.C., Teleman A.A. // *Sci. Repts.* 2017. V. 7. № 1. P. 1–11.
22. Ahmed Y.L., Schleich S., Bohlen J., Mandel N., Simon B., Sinning I., Teleman A.A. // *PLoS Biol.* 2018. V. 16. № 6. P. e2005160.
23. Lomakin I.B., De S., Wang J., Borkar A.N., Steitz T.A. // *Comp. Struct. Biotechnol. J.* 2020. V. 18. P. 696–704.
24. Dierov J., Prośniak M., Gallia G., Gartenhaus R.B. // *J. Cell. Biochem.* 1999. V. 74. № 4. P. 544–550.
25. Hsu H.L., Shi B., Gartenhaus R.B. // *Oncogene.* 2005. V. 24. № 31. P. 4956–4964.
26. Baldin V., Lukas J., Marcote M.J., Pagano M., Draetta G.F. // *Genes Dev.* 1993. V. 7. № 5. P. 812–821.
27. Draetta G.F. // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1994. V. 6. № 6. P. 842–846.
28. Schafer K.A. // *Veterinary Pathol.* 1998. V. 35. P. 461–478.
29. Lovce H., Sewing A., Lucibello F.C., Müller R., Möröy T. // *Oncogene.* 1994. V. 9. № 1. P. 323.
30. Jiang W., Kahn S.M., Zhou P., Zhang Y.J., Cacace A.M., Infante A.S., Doi S., Santella R.M., Weinstein I.B. // *Oncogene.* 1993. V. 8. № 12. P. 3447–3457.
31. Hsu H.L., Choy C.O., Kasiappan R., Shih H.J., Sawyer J.R., Shu C.L., Chu K.L., Chen Y.R., Hsu H.F., Gartenhaus R.B. // *DNA Repair.* 2007. V. 6. № 9. P. 1319–1332.
32. Zhou B. P. Liao Y., Xia W., Spohn B., Lee M.H., Hung M.C. // *Nat. Cell Biol.* 2001. V. 3. № 3. P. 245–252.
33. Phelps M., Phillips A., Darley M., Blaydes J.P. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 17. P. 16651–16658.

34. Ostrakhovitch E.A., Cherian M.G. // *J. Cell. Biochem.* 2005. V. 95. № 6. P. 1120–1134.
35. Shih H.-J., Chen H.-H., Chen Y.-A., Wu M.-H., Liou G.-G., Chang W.-W., Chen L., Wang L.-H., Hsu H.-L. // *Oncotarget.* 2012. V. 3. № 11. P. 1401.
36. Spirin P.V., Lebedev T.D., Orlova N.N., Gornostaeva A.S., Prokofjeva M.M., Nikitenko N.A., Dmitriev S.E., Buzdin A.A., Borisov N.M., Aliper A.M., et al. // *Leukemia.* 2014. V. 28. № 11. P. 2222–2228.
37. Liu Q.H., Shi M.L., Sun C., Bai J., Zheng J.N. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2015. V. 25. № 2. P. 192–197.
38. Spirin P., Lebedev T., Orlova N., Morozov A., Poymenova N., Dmitriev S.E., Buzdin A., Stocking C., Kovalchuk O., et al. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 34. P. 56991.
39. Salaroglio I.C., Mungo E., Gazzano E., Kopecka J., Riganti C. // *Internat. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 10. P. 2505.
40. Wu M.H., Chen Y.A., Chen H.H., Chang K.W., Chang I.S., Wang L.H., Hsu H.L. // *Oncogene.* 2014. V. 33. № 43. P. 5109–5120.
41. Javle M., Curtin N.J. // *British J. Cancer.* 2011. V. 105. № 8. P. 1114–1122.
42. Yi M., Dong B., Qin S., Chu Q., Wu K., Luo S. // *Exp. Hematol. Oncol.* 2019. V. 8. № 1. P. 29.
43. Chen A. // *Chinese J. Cancer.* 2011. V. 30. № 7. P. 463.
44. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N.J., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., et al. // *Nature.* 2005. V. 434. № 7035. P. 917–921.
45. Cantley L.C., Neel B.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 8. P. 4240–4245.
46. Yin Y., Shen W.H. // *Oncogene.* 2008. V. 27. № 41. P. 5443–5453.
47. Simpson L., Parsons R. // *Exp. Cell Res.* 2001. V. 264. № 1. P. 29–41.
48. Lynch E.D., Ostermeyer E.A., Lee M.K., Arena J.F., Ji H., Dann J., Swisshelm K., Suchard D., MacLeod P.M., Kvinnsland S., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 61. № 6. P. 1254–1260.
49. Guigon C.J., Zhao L., Willingham M.C., Cheng S.Y. // *Oncogene.* 2009. V. 28. № 4. P. 509–517.
50. Chircop M. // *Small GTPases.* 2014. V. 5. № 2. P. e29770.
51. Ravichandran K.S. // *Oncogene.* 2001. V. 20. № 44. P. 6322–6330.
52. Pelicci G., Lanfrancone L., Grignani F., McGlade J., Cavallo F., Forni G., Nicoletti I., Grignani F., Pawson T., Pelicci P.G. // *Cell.* 1992. V. 70. № 1. P. 93–104.
53. Segatto O., Pelicci G., Giuli S., Digiesi G., Di Fiore P.P., McGlade J., Pawson T., Pelicci P.G. // *Oncogene.* 1993. V. 8. № 8. P. 2105–2112.
54. Pronk G.J., McGlade J., Pelicci G., Pawson T., Bos J.L. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. № 8. P. 5748–5753.
55. Honda H., Barrueto F.F., Gogusev J., Im D.D., Morin P.J. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008. V. 6. № 1. P. 59.
56. Peng D., Tanikawa T., Li W., Zhao L., Vatan L., Szeliga W., Wan S., Wei S., Wang Y., Liu Y., et al. // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 11. P. 3156–3165.
57. Weng Y.S., Tseng H.Y., Chen Y.A., Shen P.C., Haq A.T.A., Chen L.M., Tung Y.C., Hsu H.L. // *Mol. Cancer.* 2019. V. 18. № 1. P. 1–15.
58. Lu T., Sathe S.S., Swiatkowski S.M., Hampole C.V., Stark G.R. // *Oncogene.* 2004. V. 23. № 12. P. 2138–2145.
59. Kusmartsev S., Gabrilovich D.I. // *Cancer Metastasis Rev.* 2006. V. 25. № 3. P. 323–331.
60. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Hermoso M.A. // *J. Immunol Res.* 2014. V. 2014. P. 1–19.
61. Korman A.J., Peggs K.S., Allison J.P. // *Adv. Immunol.* 2006. V. 90. P. 297–339.
62. Casey S.C., Tong L., Li Y., Do R., Walz S., Fitzgerald K.N., Gouw A.M., Baylot V., Gutgemann I., Eilers M., et al. // *Science.* 2016. V. 352. № 6282. P. 227–231.
63. Wu X., Gu Z., Chen Y., Chen B., Chen W., Weng L., Liu X. // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019. V. 17. P. 661–674.
64. Cortez M.A., Ivan C., Valdecanas D., Wang X., Peltier H.J., Ye Y., Araujo L., Carbone D.P., Shilo K., Giri D.K., et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. V. 108. № 1. P. djv303.
65. Wang X., Li J., Dong K., Lin F., Long M., Ouyang Y., Wei J., Chen X., Weng Y., He T., et al. // *Cell Signalling.* 2015. V. 27. № 3. P. 443–452.
66. Siemens H., Jackstadt R., Hüntten S., Kaller M., Menssen A., Götz U., Hermeking H. // *Cell Cycle.* 2011. V. 10. № 24. P. 4256–4271.
67. Shi B., Hsu H.L., Evens A.M., Gordon L.I., Gartenhaus R.B. // *Blood.* 2003. V. 102. № 1. P. 297–302.
68. Wang D., Wang L., Ren C., Zhang P., Wang M., Zhang S. // *Oncol. Lett.* 2019. V. 17. № 1. P. 141–148.
69. Chen W., Peng J., Ye J., Dai W., Li G., He Y. // *J. Cancer.* 2020. V. 11. № 2. P. 403.
70. Peng S.Y., Chen W.J., Lai P.L., Jeng Y.M., Sheu J.C., Hsu H.C. // *Internat. J. Cancer.* 2004. V. 112. № 1. P. 44–50.
71. Ryu T., Takami Y., Wada Y., Tateishi M., Matsushima H., Mikagi K., Saito H. // *J. Gastrointestinal Surgery.* 2017. V. 21. № 6. P. 957–966.
72. Truvé K., Dickinson P., Xiong A., York D., Jayashankar K., Pielberg G., Koltookian M., Murén E., Fuxelius H.-H., Weishaupt H., et al. // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 5. P. e1006000.