



www.medlit.ru

Издательство "Медицина"



Отдел реализации периодической литературы и книжной продукции:

+7 495 678 65 62

+7 963 681 56 72

Отдел рекламной и выставочной деятельности:

+7 495 678 64 84

+7 903 724 40 29

e-mail: info@idm.msk.ru

ISSN 0208-0613

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

ISSN 0208-0613



9 770208 061004

4 2015

МОСКВА МЕДИЦИНА

Том 33

Vol. 33

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА, МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ» В 2015 г.

ОБЗОРЫ

Афанасьев М.В., Миронова Л.В., Балахонов С.В. MALDI-ToF масс-спектрометрический анализ для идентификации возбудителей чумы, холеры и туляремии. № 2, стр. 3-8.

Бодоев И.Н., Ильина Е.Н. Молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости *Neisseria gonorrhoeae*: история и взгляд в будущее. № 3, стр.22-27.

Захарова И.Б., Викторов Д.В. Интегративные конъюгативные элементы микроорганизмов (ICEs). № 3, ср. 9-16.

Ильина Т. С. Нитчатые бактериофаги и их роль в вирулентности и эволюции патогенных бактерий. № 1, стр. 3–10.

Калинина О.В., Дмитриев А.В. Структурно-функциональная организация генома и жизненный цикл вируса гепатита С. № 2, стр. 9-13.

Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Маянский Н.А. Пневмококковые биопленки. № 3, стр. 16-22.

Миронова Л.В., Афанасьев М.В., Балахонов С.В. Применение технологии пульс-электрофореза в молекулярном типировании возбудителей особо опасных инфекций. № 3, стр.28-32.

Свердлов Е.Д., Плешкан В.В., Алексеев И.В., Виноградова Т.В., Копанцев Е.П., Дидыч Д.А. Взрослые стволовые клетки и другие резиденты рака. Часть I. № 3, стр. 3-8.

Свердлов Е.Д., Плешкан В.В., Алексеев И.В., Виноградова Т.В., Копанцев Е.П., Дидыч Д.А. Взрослые стволовые клетки и другие резиденты рака. Часть II. № 4, стр. 3–8.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бутовская П.Р., Лазебный О.Е., Фехретдинова Д.И., Васильев В.А., Просикова Е.А., Лысенко В.В., Удина И.Г., Бутовская М.Л. Выявление ассоциации полиморфизма четырех генов серотониновой системы (*5HTTL*, *5HT1A*, *5HT2A* и *MAOA*) с чертами личности у спортсменов силовых видов спорта. № 4, стр. 9–15.

Бывалов А.А., Дудина Л.Г., Чернядьев А.В., Конышев И.В., Литвинец С.Г., Оводов Ю.С. Иммунохимическая активность Б-антигена *Yersinia pseudotuberculosis*. № 2, стр. 32-38.

Епифанова Н.В. Генетические варианты норовируса генотипа GI.6. № 4, стр. 30–37.

Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Norder H., Magnius L.O., Нетёсов С.В. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири. № 1, стр. 28–35.

Масалова О.В., Леснова Е.И., Пермякова К.Ю., Иванов А.В., Туницкая В.Л., Куц А.А. Усиление иммунного ответа при сочетанном введении рекомбинантных ДНК и белков репликативного комплекса вируса гепатита С. № 1, Стр. 36–41.

Микиш Н.И., Каишанова Т.Н., Кутырев В.В. Способ дифференциации штаммов *Bacillus anthracis* и филогенети-

чески родственных видов, основанный на выявлении различий в структуре хромосомных генов биосинтеза флагеллина и метионина. № 4, стр. 22–26.

Миронова Л.В., Афанасьев М.В., Гольдапель Э.Г., Балахонов С.В. Мультилокусное сиквенс-типирование штаммов *Vibrio cholerae* разной эпидемической значимости. № 2, стр. 26-32.

Мокриевич А.Н., Вахрамеева Г.М., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Миронова Р.И., Комбарова Т.И., Кравченко Т.Б., Дятлов И.А., Павлов В.М. Получение и свойства вакцинного штамма туляремиального микроба без одной копии гена *iglC* и без гена *resA*. № 3, стр. 33-39.

Петрова И.Д., Петров В.С., Серегин С.В., Малкова Е.М. Опыт выявления маркеров краснушной инфекции во время локальных вспышек на территории Западной Сибири. № 4, стр. 26–30.

Платонов М.Е., Евсеева В.В., Ефременко Д.В., Афанасьев М.В., Вержуцкий Д.Б., Кузнецова И.В., Шестопалов М.Ю., Дентовская С.В., Куличенко А.Н., Балахонов С.В., Анисимов А.П. Внутривидовая принадлежность рамнозопозитивных штаммов *Yersinia Pestis* из природных очагов чумы Монголии. № 1, стр. 23–28.

Романова Ю.М., Мулабаев Н.С., Толордава Э.Р., Серегин А.В., Серегин И.В., Алексеева Н.В., Степанова Т.В., Левина Г.А., Бархатова О.И., Гамова Н.А., Гончарова С.А., Диденко Л.В., Раковская И.В. Микробные сообщества на мочевых камнях. № 2, стр. 20-25.

Смирнова Н.И., Кульшань Т.А., Краснов Я.М. MLVA-типирование клинических штаммов *Vibrio cholerae*, изолированных в разные периоды текущей пандемии холеры. № 1, стр. 15–22.

Тимофеев В.С., Бахтеева И.В., Павлов В.М., Мокриевич А.Н. Анализ разнообразия генов цитруллинуреидазы у бактерий рода *Francisella*. № 4, стр. 15–22.

Холодий Г. Я., Тарантул В. З. Дифференциальная активность сайтов инициации репликации ДНК, расположенных в хромосомной полосе 9p22 человека. № 1, стр. 11–14.

Хоменков В.Г., Скоблов М.Ю., Короленкова Л.И., Киселев Ф.Л. Клонирование альтернативных изоформ каталитической субъединицы теломеразы человека (hTERT). № 2, стр. 14-19.

Яшина Л.Н., Зайковская А.В., Протопопова Е.В., Бабкин И.В., Малышев Б.С., Товтинец Н.Н., Евстафьев И.Л. Хантавирус Тула на территории Крыма. № 4, стр. 38–41.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сударкина О.Ю., Дергунова Л.В. Получение белкового экстракта тканей человека, обогащенного сфингомиелин-синтазой. № 2, стр. 38-41.

ХРОНИКА

Лимборская С.А. VI Международная школа молодых ученых по молекулярной генетике на тему «Геномика и системная биология». № 3, стр. 40-41.

Евстафьев Игорь Леонидович – канд. биол. наук, биолог отдела особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Республики Крым».

ЛИТЕРАТУРА

- Guo W.P., Lin X.D., Wang W., Tian J.H., Cong M.L. et al. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. PLOS Pathogens. 2013; 9: e1003159.
- Nemirov K., Vaheri A., Plyusnin A. Hantaviruses: co-evolution with natural hosts. Recent Res. Devel. Virol. 2004; 6: 201–28.
- Sironen T., Kallio E.R., Vaheri A., Lundkvist A., Plyusnin A. Quasispecies dynamics and fixation of a synonymous mutation in hantavirus transmission. J. Gen. Virol. 2008; 89: 1309–13.
- Plyusnin A., Vapalahti O., Lankinen H., Lehvaslaiho H., Apekina N., Myasnikov Y. et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. J. Virol. 1994; 68: 7833–9.
- Sibold C., Meisel H., Lundkvist A., Schulz A., Cifire F., Ulrich R. et al. Simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala, and Tula hantaviruses in Slovakia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999; 61: 409–11.
- Song J.W., Baek L.J., Song K.J., Skrok A., Markowski J., Bratosiewicz-Wasik J. et al. Characterization of Tula virus from common vole (*Microtus arvalis*) in Poland: evidence for geographic-specific phylogenetic clustering. Virus Genes. 2004; 29: 239–47.
- Korva M., Duh D., Puterle A., Trilar T., Zupanc T.A. First molecular evidence of Tula hantavirus in *Microtus* voles in Slovenia. Virus Res. 2009; 144: 318–22.
- Schmidt-Chanasit J., Essbauer S., Petraityte R., Yoshimatsu K., Tackmann K., Conraths F.J. et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. J. Virol. 2010; 84: 459–74.
- Якименко В.В., Гаранина С.Б.,Малькова М.Г., Валицкая А.В., Константинова Г.А., Танцев А.К. и др. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008; 2: 20-6.
- Plyusnina A., Laakkonen J., Niemimaa J., Henttonen H., Plyusnin A. New genetic lineage of Tula Hantavirus in microtus arvalis obscurus in Eastern Kazakhstan. Open Virol. J. 2008; 2: 32–6.
- Мейер М.Н., Голенищев Ф.Н., Раджабли С.И., Саблина О.Л. Серые полевки фауны России и сопредельных территорий. СПб.: Зоологический институт РАН; 1996.
- Мицевич Г.Ф., Захарова Т.Ф., Маркешин С.Я., Бандура С.А., Пашков А.Я., Ткаченко Е.А. Выявление природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Крымской и Черниговской областей. Вопросы вирусологии. 1987; 32(6): 733–5.
- Mills J.N., Childs J.E., Ksiazek T.G., Peters C.J. Methods for Trapping and Sampling Small Mammals for Virologic Testing. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 1995.
- Яшина Л.Н., Данчинова Г.А., Серегин С.В., Хаснаинов М.А., Янагихара Р. Генетическая идентификация хантавируса Хоккайдо (НОКУ), циркулирующего среди *M. rufocanus* на территории Прибайкалья. Бюллетень ВНИИ СО РАМН. 2013; 4: 147–52.
- Nichol S.T., Spiropoulou C.F., Morzunov S., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Feldmann H. et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. 1993; 262: 914–7.
- Kumar S., Nei M., Dudley J., Tamura K. Mega: a biologist software for evolutionary analysis of DNA and protein sequences. Brief Bioinform. 2008; 9(4): 299–306.
- Wilson D.E., Reeder D.A. Mammal Species of the World. Baltimore: John Hopkins Univ.; 2005.
- Tougard C., Montuire S., Volobuev V., Markova E., Contet J., Aniskin V., Quere J.-P. Exploring phylogeography and species limits in the Altai vole (Rodentia: Cricetidae). Biol. J. Linnean Soc. 2013; 108: 434–52.
- Zelena H., Mrazek J., Kuhn T. Tula hantavirus in immunocompromised host, Czech Republic. Emerg. Infect. Dis. 2013; 19: 1873–6.
- Hofmann M.M., Petraityte-Burneikiene R., Ziller M., Sanauskas K., Friedrich R., Neiderstrasser O. et al. Seroprevalence study in forestry workers of a non-endemic region in eastern Germany reveals infection by Tula and Dobrava-Belgrade hantaviruses. Med. Microbiol. Immunol. 2011; 200(4): 263–8.

Поступила 08.08.14

REFERENCES

- Guo W.P., Lin X.D., Wang W., Tian J.H., Cong M.L. et al. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. PLOS Pathogens. 2013; 9: e1003159.
- Nemirov K., Vaheri A., Plyusnin A. Hantaviruses: co-evolution with natural hosts. Recent Res. Devel. Virol. 2004; 6: 201–28.
- Sironen T., Kallio E.R., Vaheri A., Lundkvist A., Plyusnin A. Quasispecies dynamics and fixation of a synonymous mutation in hantavirus transmission. J. Gen. Virol. 2008; 89: 1309–13.

- Plyusnin A., Vapalahti O., Lankinen H., Lehvaslaiho H., Apekina N., Myasnikov Y. et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. J. Virol. 1994; 68: 7833–9.
- Sibold C., Meisel H., Lundkvist A., Schulz A., Cifire F., Ulrich R. et al. Simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala, and Tula hantaviruses in Slovakia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999; 61: 409–11.
- Song J.W., Baek L.J., Song K.J., Skrok A., Markowski J., Bratosiewicz-Wasik J. et al. Characterization of Tula virus from common vole (*Microtus arvalis*) in Poland: evidence for geographic-specific phylogenetic clustering. Virus Genes. 2004; 29: 239–47.
- Korva M., Duh D., Puterle A., Trilar T., Zupanc T.A. First molecular evidence of Tula hantavirus in *Microtus* voles in Slovenia. Virus Res. 2009; 144: 318–22.
- Schmidt-Chanasit J., Essbauer S., Petraityte R., Yoshimatsu K., Tackmann K., Conraths F.J. et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. J. Virol. 2010; 84: 459–74.
- Yakimenko V.V., Garanina S.B.,Mal'kova M.G., Valitskaya A.V., Konstantinova G.A., Tantsev A.K' et al. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2008; 2: 20–6. (in Russian)
- Plyusnina A., Laakkonen J., Niemimaa J., Henttonen H., Plyusnin A. New genetic lineage of Tula Hantavirus in microtus arvalis obscurus in Eastern Kazakhstan. Open Virol. J. 2008; 2: 32–6.
- Meyer M.N., Golenishchev F.N., Radzhabli S.I., Sablina O.L. *Grey Voles of Fauna of Russia and Neighbouring Territories*. St Petersburg: Zoologicheskiy institut RAN; 1996. (in Russian)
- Mitsevich G.F., Zakharova T.F., Markeshin S.Ya., Bandura S.A., Pashkov A.Ya., Tkachenko E.A. Detection of natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Crimea and Chernigov territories. Voprosy virusologii. 1987; 32(6): 733–5. (in Russian)
- Mills J.N., Childs J.E., Ksiazek T.G., Peters C.J. Methods for Trapping and Sampling Small Mammals for Virologic Testing. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 1995.
- Yashina L.N., Danchinova G.A., Seregin S.V., Khasnatinov M.A., Yanagikhara R. *Genetic analysis of Hokkaido hantavirus among Myodes rufocanus in the Baikal lake area*. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2013; 4: 147–52. (in Russian)
- Nichol S.T., Spiropoulou C.F., Morzunov S., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Feldmann H. et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science. 1993; 262: 914–7.
- Kumar S., Nei M., Dudley J., Tamura K. Mega: a biologist software for evolutionary analysis of DNA and protein sequences. Brief Bioinform. 2008; 9(4): 299–306.
- Wilson D.E., Reeder D.A. Mammal Species of the World. Baltimore: John Hopkins Univ.; 2005.
- Tougard C., Montuire S., Volobuev V., Markova E., Contet J., Aniskin V., Quere J.-P. Exploring phylogeography and species limits in the Altai vole (Rodentia: Cricetidae). Biol. J. Linnean Soc. 2013; 108: 434–52.
- Zelena H., Mrazek J., Kuhn T. Tula hantavirus in immunocompromised host, Czech Republic. Emerg. Infect. Dis. 2013; 19: 1873–6.
- Hofmann M.M., Petraityte-Burneikiene R., Ziller M., Sanauskas K., Friedrich R., Neiderstrasser O. et al. Seroprevalence study in forestry workers of a non-endemic region in eastern Germany reveals infection by Tula and Dobrava-Belgrade hantaviruses. Med. Microbiol. Immunol. 2011; 200(4): 263–8.

Received 08.08.14

TULA HANTAVIRUS IN CRIMEA

Yashina L. N.¹, Zaykovskaya A. V.¹, Protopopova E. V.¹, Babkin I. V.², Malyshev B. S.¹, Tovpinets N. N.³, and Evstafiev I. L.³

¹ State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia; ² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia; ³ Center for Hygiene and Epidemiology of Republic Crimea, Simferopol, Russia

Genetic evidence of the Tula virus (TULV) in Crimea region of Russia is presented. Based on the reverse transcription PCR and subsequent sequence analysis, a total of 4 RNA isolates of the TULV were identified from the tissue samples of the Altai voles *Microtus obscurus* captured in the Bakhchisaray district of the Republic Crimea. Phylogenetic analysis of the S-, M-, and L-segment sequences of the Crimean TULV strains showed that they formed distinct genetic lineage, Russia IV, in the TULV variant. New sequences were most closely related to the lineage Russia I sequences obtained from common vole (*M. arvalis*) captured in the Tula region in Central Russia

Key words: *Tula virus; Crimea; Microtus obscurus.*

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

4•2015

Том 33

Квартальный
научно-теоретический журнал

Основан в январе 1983 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. В. КОСТРОВ
Зам. главного редактора Ю. М. РОМАНОВА
Ответственный секретарь Т. С. ИЛЬИНА

В. И. АГОЛ, А. Д. АЛЬТШТЕЙН, А. П. АНИСИМОВ, В. А. ГВОЗДЕВ,
В. Н. ГЕРШАНОВИЧ, А. Л. ГИНЦБУРГ, В. В. ДЕМКИН, A.V. KARLYSHEV (UK),
Е. Д. КУЗНЕЦОВА (научный редактор), С. А. ЛИМБОРСКАЯ, С. А. ЛУКЬЯНОВ,
V.L. MOTIN (USA), Н. Ф. МЯСОЕДОВ, С. В. НЕТЕСОВ, Е. Д. СВЕРДЛОВ,
Г. Б. СМЕРНОВ, Н. И. СМЕРНОВА,
В. З. ТАРАНТУЛ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А. М. БОРОНИН (Пушино-на-Оке), А. А. ПРОЗОРОВ (Москва),
С. В. ШЕСТАКОВ (Москва)

Журнал утвержден в Перечне ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (Бюллетень ВАК)

Журнал полностью переводится на английский язык в США издательством ALLERTON PRESS, INC.

Сведения о статьях, публикуемых в журнале, размещаются в следующих международных информационно-справочных изданиях: *Index Medicus*, *Biological Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Current Contents*, *Ulrich's International Periodicals Directory*, а также журнал включен в информационные продукты Thomson Reuters. Начиная с тома 23 (1) 2008 г. издание индексируется и вносится в следующие базы данных:

- Science Citation Index Expanded (известный также, как SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition®
- Biotechnology Citation Index®
- Biological Abstracts
- BIOSIS Previews



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА"»

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Свердлов Е.Д., Пleshkan В.В., Алексеев И.В., Виноградова Т.В., Копанцев Е.П., Дидич Д.А. Взрослые стволовые клетки и другие резиденты рака. Часть II

3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бутовская П.Р., Лазебный О.Е., Фехретдинова Д.И., Васильев В.А., Просикова Е.А., Лысенко В.В., Удина И.Г., Бутовская М.Л. Выявление ассоциации полиморфизма четырех генов серотониновой системы (5-HTTL, 5-HT1A, 5-HT2A и MAOA) с чертами личности у спортсменов силовых видов спорта

9

Тимофеев В.С., Бахтеева И.В., Павлов В.М., Мокриевич А.Н. Анализ разнообразия генов цитруллинуреидазы у бактерий рода *Francisella*.

15

Микиш Н.И., Каштанова Т.Н., Кутырев В.В. Способ дифференциации штаммов *Bacillus anthracis* и филогенетически родственных видов, основанный на выявлении различий в структуре хромосомных генов биосинтеза флагеллина и метионина

22

Петрова И.Д., Петров В.С., Серегин С.В., Малкова Е.М. Опыт выявления маркеров краснушной инфекции во время локальных вспышек на территории Западной Сибири

26

Епифанова Н.В. Генетические варианты норовируса генотипа GII.6.

30

Яшина Л.Н., Зайковская А.В., Протопопова Е.В., Бабкин И.В., Малышев Б.С., Товпинец Н.Н., Евстафьев И.Л. Хантавирус Тула на территории Крыма

38

Алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология" в 2015 г.

CONTENTS

REVIEW

Sverdlov E. D., Pleshkan V. V., Alekseenko I. V., Vinogradova T. V., Kopantzev E. P., Didich D. A. Adult Stem Cells and Cells of Malignant Origin. Part II

EXPERIMENTAL WORKS

Butovskaya P. R., Lazebnij O. E., Fekhretidionva D. I., Vasil'ev V. A., Prosikova E. A., Lysenko V. V., Udina I. G., Butovskaya M. L. Association between Four Serotonic Genes Polymorphism (5HTTL, 5HT1A, 5HT2A, and MAOA) and Personality Traits in Wrestlers and Control Group

Timofeev V. S., Bakhteeva I. V., Pavlov V. M., Mokrievich A. N. Citrullinureidase Gene Diversity in the Genus *Francisella*

Mikshis N. I., Kashtanova T. N., Kutyrev V. V. A Method for Differentiation of *Bacillus anthracis* Strains and Phylogenetically Related Species Based on Determination of the Structural Differences between Chromosomal Genes for Biosynthesis of Flagellin and Methionine

Petrova I. D., Petrov V. S., Seregin S. V., Malkova E. M. The Experience of the Identifying Rubella Infection Markers during Local Outbreaks in Western Siberia

Epifanova N. V. Genetic Variants of the Norovirus Genotype GII.6

Yashina L. N., Zaykovskaya A. V., Protopopova E. V., Babkin I. V., Malyshev B. S., Tovpinets N. N., Evstafiev I. L. Tula Hantavirus in Crimea

Index of articles published in 2015

Индекс 71452 в каталоге "Роспечать"

ISSN 0208-0613. Молекул. генетика, микробиология и вирусология, 2015. № 4. 1–40.

Почтовый адрес редакции:

Москва,

115088, ул. Новоостроповская, д. 5, стр. 14

ОАО «Издательство "Медицина"»

Редакция журнала "Молекулярная генетика, микробиология и вирусология"

Тел. редакции: 8 495 678-63-95

e-mail: molgenetika@idm.msk.ru, molgenetika@yandex.ru

Зав. редакцией И. Х. Измайлова

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-495-678-64-84

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Художественный редактор
А. В. Минаичев

Корректор А. В. Малахова

Переводчик С. К. Чаморовский

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сдано в набор 14.08.15
Подписано в печать 21.09.15
Формат 60 × 88%
Печать офсетная. Печ. л. 5,00
Усл.-печ. л. 4,90. Уч.-изд. л. 5,50
Заказ 866

ЛР №010215 от 29.04.97 г.

www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ООО "Подольская Периодика",
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Свердлов Е.Д., Плешкан В.В., Алексеенко И.В., Виноградова Т.В., Копанцев Е.П., Дидыч Д.А.

ВЗРОСЛЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ДРУГИЕ РЕЗИДЕНТЫ РАКА. ЧАСТЬ II*

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, 117997, Москва

В обзоре делается попытка обобщить последние данные по взрослым стволовым клеткам как наиболее вероятным клеткам, где, согласно доминирующему сегодня представлению, возникает предрасположенность к раковому перерождению или, иными словами, где инициируется рак.

Ключевые слова: рак; стволовые клетки; взрослые стволовые клетки; мастер-гены; факторы транскрипции; энхансеры; суперэнхансеры; регуляция транскрипции.

Приемники сигналов хроматина: энхансеры и промоторы

Характерной чертой стволовых клеток (СК) является относительно открытое состояние их хроматина, обеспечивающее доступность ДНК для регуляторов транскрипции [1, 2].

Такая «открытость» хроматина может быть причиной появления неспецифической «пермиссивной» транскрипционной активности у многих генов, экспрессия которых в СК не является обязательной [3]. В то же время гены, участвующие в дифференцировке, находятся в репрессированном состоянии [4, 5]. Посредством каких молекулярных механизмов и какими участниками сигнальных систем клетки осуществляется передача сигналов на хроматин, приводящих к специфическим транскрипционным ответам и появлению транскрипционного ландшафта, уникального для каждого будущего типа клетки, еще предстоит выяснить. Из общих соображений следует, что СК принимает сигналы на уровне хроматина посредством трех традиционных взаимозависимых компонентов регуляции транскрипции: энхансеры, промоторы и РНК-полимераза. Поскольку эта проблема только косвенно связана с основной целью обзора, мы дадим беглое представление о том, как взрослые СК принимают сигналы, используя механизмы регуляции транскрипции. Последние исчерпывающие обзоры читатель может найти [6–12].

Последовательности, названные энхансерами, осуществляют включение или усиливают транскрипционную активность генов-мишеней, взаимодействуя с их промоторами. Активные энхансеры пространственно сближены с промоторами, однако в линейных координатах генома могут располагаться на расстояниях, превышающих сотни тысяч пар оснований от них [13], и даже на других хромосомах [14]. В настоящее время энхансеры рассматриваются как основные элементы генома, ответственные за установление специфических паттернов экспрессии генов во всех типах клеток, в том числе «временных» паттернов, возникающих и исчезающих в процессах дифференцировки клеток и развития организма [15]. Для каждого типа клеток характерен свой набор активных энхансеров, исчисляемый тысячами, а иногда и десятками тысяч элементов [16–18]. Это соответствует приблизительным оценкам, согласно которым геном человека может содержать более миллиона потенциальных энхансеров, что значительно превышает количество генов [15, 16, 19]. В связи с этим возникает вопрос, какие сигналы и посредством каких молекулярных механизмов осуществляют активацию «нужного» набора энхансеров, запускающих специфичный транскрипционный ответ. В самом общем виде ответ заключается в том, что эта селекция является результатом комбинаторного действия так называемых «пионерских» факторов (pioneer factors), способных

узнавать нужные последовательности в закрытом хроматине, ремоделирования нуклеосом, связывания факторов транскрипции, связывания коактиваторов, таких как гистонацетилтрансфераза р300, связывания РНК-полимеразы II и транскрипции энхансерной РНК (eRNA). Все это сопровождается ковалентной модификацией гистонов нуклеосом в области энхансера и деметилированием CpG-островков [7, 20].

На сегодняшний день нет полного понимания молекулярных механизмов передачи внешних и внутриклеточных сигналов на хроматин, приводящих к специфическим транскрипционным ответам и появлению транскрипционного ландшафта, уникального для каждого типа клеток.

Полногеномные исследования последних лет, направленные на изучение распределения в геномах позвоночных участков связывания различных транскрипционных факторов, показали, что большинство сайтов связывания транскрипционных факторов располагаются в отдаленных от промоторов областях, часто проявляющих свойства энхансеров [16, 21–26]. Это является косвенным свидетельством важной роли энхансеров в формировании сигнализированных транскрипционных ответов [7, 27–29].

Вероятно, именно энхансеры служат основными приемниками сигналов, направленных на формирование клеточной идентичности и выбора направления развития [86].

Многие данные указывают на то, что пионерские факторы, например FoxA1 (другое название HNF3α), могут играть роль ключевых транскрипционных факторов, инициирующих специфическую для данной линии клеток программу транскрипции (cell lineage-determining transcription factors, LDTFs).

В ряде случаев сайты связывания пионерских факторов находятся рядом с сайтами связывания дополнительных специфичных факторов [7].

Совместно эти факторы занимают место в энхансере, преодолевая затруднения, вызванные занятостью ДНК-нуклеосомами, и выполняя роль, которую мы приписывали выше мастер-регуляторам.

Транскрипционные факторы, связанные с энхансером, привлекают гистонмодифицирующие ферменты или АТФ-зависимые хроматин ремоделирующие комплексы, изменяющие структуру хроматина и повышающие доступность промоторов для других белков, в итоге запуская инициацию транскрипции и элонгацию.

Выделяют несколько состояний, в которых могут находиться энхансеры: неактивное (inactive), праймированное (затравочное) (primed), равновесное (сбалансированное) (poised), активное (active).

Праймированные энхансеры располагаются в свободных от нуклеосом областях открытого хроматина и загружены специфическими факторами транскрипции, обеспечивающими их сверхчувствительность к ДНКазе I. Однако для их перехода в активное состояние должна произойти цепь событий, включающая сигнализированную активацию, привлечение дополнительных транскрипционных факторов и коактиваторов.

Энхансеры в равновесном состоянии (poised enhancers) могут быть определены как праймированные с рядом репрессивных эпигенетических маркеров хроматина. Такие энхансеры наиболее часто встречаются в эмбриональных стволовых клетках [7].

Для корреспонденции: Виноградова Татьяна Викторовна, Vintv56@gmail.com.

* Часть I опубликована в № 3 за 2015 г. журнала «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология».