

<https://doi.org/10.32523/2616-7034>

ISSN(Print) 2616-7034
ISSN(Online) 2663-130X



Л.Н.Гумилев атындағы
Еуразия ұлттық университетінің
ХАБАРШЫСЫ

BULLETIN
of L.N.Gumilyov Eurasian
National University

№3 (128)/2019

ВЕСТНИК
Евразийского национального
университета имени Л.Н.Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

bulbio.enu.kz



ISSN(Print) 2616-7034
eISSN(Online) 2663-130X

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің

ХАБАРШЫСЫ

BULLETIN

of L.N. Gumilyov Eurasian
National University

ВЕСТНИК

Евразийского национального
университета имени Л.Н. Гумилева

БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

BIOSCIENCE Series

Серия **БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

№3(128)/2019

1995 жылдан бастап шығады

Founded in 1995

Издается с 1995 года

Жылына 4 рет шығады

Published 4 times a year

Выходит 4 раза в год

Нұр-Сұлтан, 2019

Nur-Sultan, 2019

Нур-Султан, 2019

Бас редакторы:
ҚР ҰҒА академигі, б.ғ.д, профессор
Р.І. Берсімбай (Қазақстан)

Бас редактордың орынбасары: **Р.Т. Омаров**, PhD, б.ғ.к.,
профессор (Қазақстан)

Редакция алқасы

Абжалелов А.Б.	б.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, м.ғ.д.(Қазақстан)
Алиқұлов З.А.	б.ғ.к., проф. (Қазақстан)
Антипов А.Н.	б.ғ.к. (Ресей)
Аскарова Ш.Н.	б.ғ.к., PhD (Қазақстан)
Ау У.	PhD, проф. (АҚШ)
Бисенбаев А.К.	б.ғ.д., проф., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан)
Высоцкая Л.В.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Закиян С.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	м.ғ.д., проф. (Қазақстан)
Константинов Ю.М.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Кухар Е.В.	б.ғ.д., доцент (Қазақстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (АҚШ)
Стегний В.Н.	б.ғ.д., проф. (Ресей)
Шустов А.В.	PhD, б.ғ.к. (Қазақстан)

Редакцияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Нұр-Сұлтан қ., Сәтбаев к-сі, 2, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, 402 б.
Тел: +7(7172) 709-500 (ішкі 31-428). E-mail: eurjourbio@enu.kz

Жауапты хатшы, компьютерде беттеген:
А. Нұрболат

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы.
БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР сериясы

Меншіктенуші: ҚР БжҒМ "Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті" ШЖҚ РМК
Мерзімділігі: жылына 4 рет.

Қазақстан Республикасының Ақпарат және коммуникациялар министрлігінде 27.03.2018ж тіркелген.
№16998-Ж тіркеу күәлігі. Тиражы: 20 дана
Типографияның мекенжайы: 010008, Қазақстан, Нұр-Сұлтан қ., Қажымұқан к-сі ,12/1,
тел.: +7(7172)709-500 (ішкі 31-428)

Editor-in-Chief
Academician of NAS RK, Doctor of Biological Sciences, Prof.
R.I. Bersimbaev: (Kazakhstan)

Deputy Editor-in-Chief: **R.T. Omarov**, Prof., Candidate of Biological Sciences, PhD (Kazakhstan)

Editorial board

Abzhalelov A.B.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Kazakhstan)
Akilzhanova A.R.	PhD, Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)
Alikulov Z.A.	Prof., Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Antipov A.N.	Can. of Biological Sciences (Russia)
Askarova Sh.N.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Au W.	PhD, Prof. (USA)
Bisenbayev A.K.	Doctor of Biological Sciences, Prof, Academician of NAS RK, (Kazakhstan)
Ilderbayev O.Z.	Doctor of Medical Sciences, Prof. (Kazakhstan)
Izzotti A.	PhD, Prof. (Italy)
Konstantinov Yu. M.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)
Kukhar E.V.	Ass. Prof. Doctor of Biological Sciences (Kazakhstan)
Massalimov Zh.K.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Moshe Sagi	PhD, Prof. (Israel)
Shustov A.V.	PhD, Can. of Biological Sciences (Kazakhstan)
Stegniy V.N.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)
Sarbasov D.D.	PhD, Prof. (USA)
Vycotskaya L.V.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)
Zakiyan S.M.	Doctor of Biological Sciences, Prof. (Russia)

Editorial address: 2, Satpayev str., of. 402, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan, 010008

Tel.: +7 (7172) 709-500 (ext. 31-428), E-mail: eurjourbio@enu.kz

Responsible secretary, computer layout:
A.Nurbolat

Bulletin of the L.N. Gumilyov Eurasian National University. BIOSCIENCE Series

Owner: Republican State Enterprise in the capacity of economic conduct "L.N. Gumilyov Eurasian National University" Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan

Periodicity: 4 times a year

Registered by the Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan. Registration certificate №16998-Ж from 27.03.2018. Circulation: 20 copies

Address of printing house: 12/1 Kazhimukan str., Nur-Sultan, Kazakhstan 010008;

tel.: +7(7172) 709-500 (ext.31-428)

Главный редактор:
профессор, д.б.н., академик НАН РК
Р.И. Берсимбай (Казахстан)

Зам. главного редактора: **Р.Т. Омаров**, PhD, к.б.н.,
профессор (Казахстан)

Редакционная коллегия

Абжалелов А.Б.	д.б.н., проф. (Казахстан)
Акильжанова А.Р.	PhD, д.м.н. (Казахстан)
Аликулов З.А.	к.б.н., проф. (Казахстан)
Антипов А.Н.	к.б.н. (Россия)
Аскарлова Ш.Н.	к.б.н., PhD (Казахстан)
Ау У.	PhD, проф. (США)
Бисенбаев А.К.	д.б.н., проф., академик НАН РК (Казахстан)
Высоцкая Л.В.	д.б.н., проф. (Россия)
Закиян С.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Изотти А.	PhD, проф. (Италия)
Ильдербаев О.З.	д.м.н., проф. (Казахстан)
Константинов Ю.М.	д.б.н., проф. (Россия)
Кухар Е.В.	д.б.н., доцент (Казахстан)
Масалимов Ж.К.	PhD, к.б.н. (Казахстан)
Моше Саги	PhD, проф. (Израиль)
Сарбасов Д.Д.	PhD, проф. (США)
Стегний В.Н.	д.б.н., проф. (Россия)
Шустов А.В.	PhD, к.б.н. (Казахстан)

Адрес редакции: 010008, Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Сатпаева, 2, Евразийский
национальный университет имени Л.Н. Гумилева, каб. 402
Тел: +7(7172) 709-500 (вн. 31-428). E-mail: eurjourbio@enu.kz.

Ответственный секретарь, компьютерная верстка:
А. Нурболат

Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева.
Серия БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Собственник: РГП на ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева" МОН РК

Периодичность: 4 раза в год

Зарегистрирован Министерством информации и коммуникаций Республики Казахстан.

Регистрационное свидетельство №16998-Ж от 27.03.2018г.

Тираж: 20 экземпляров

Адрес типографии: 010008, Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Кажимукана, 12/1,
тел.: +7(7172)709-500 (вн.31-428)

Л.Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІНІҢ
ХАБАРШЫСЫ. БИОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМДАР СЕРИЯСЫ

3(128)/2019

МАЗМҰНЫ

<i>Ахметова Д.А., Булгакова О.В.</i> Өкпе обыры патогенезіндегі В (NF-кВ) ядролық факторының рөлі	8
<i>Ержебаева Р.С.</i> Қазақ егіншілік және өсімдік шаруашылығы ғылыми - зерттеу институты» ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Алмалыбақ аул.	24
<i>Бахбаева С.А., Жумадина Ш.М., Бгатова Н.П.</i> Ісіктің қашықтан өсуі жағдайындағы бауырдың лимфалық дренаж жолдарының құрылымы	34
<i>Калиева А.К.</i> Penicillium cyclospium 2-11 штамындағы пектинлиаза ферменттерінің биосинтезіндегі фосфордың рөлі	42
<i>Кириллов В.Ю., Стихарева Т.Н., Рахимжанов А.Н.</i> Солтүстік Қазақстан аумағында өсетін ерте гүлдейтін шөптесін өсімдіктердің кейбір түрлері, олардың құрамы және қолданылуы	48
<i>Қуанбай Ж.І., Әбиев С.Ә., Тихомиров В.Н., Ишмуратова М.Ю., Адманова Г.Б.</i> Доңызтау флорасының таксономиялық талдауы	59
<i>Рахметова А.М., Бгатова Н.П., Жумадина Ш.М.</i> Ісіктің қашықтықтан өсуі жағдайындағы бүйректің құрылымдық ұйымдастырылуы	66
<i>Толужанова А., Убаскин А., Ахметов К., Ержанов Н., Луньков А., Минаков А., Абылхасымов Т.</i> Павлодар облысы тұзды көлдерінің фитопланктоны	73
<i>Сапарбекова А.А., Латиф А.С., Ахмедова З.Р.</i> Saccharomyces cerevisiae var. boulardii Az-12 ашытқылардың бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу	80
<i>Сафронова Н.М., Бабенко О.Н.</i> Көкшетау қаласы төңірегіндегі кейбір жабайы өсімдік түрлерінің гүлдену фенологиясындағы өзгеріс	90
<i>Сутуева Л.Р., Шалахметова Т.М.</i> Мұңай өнімдерімен қоздырылған бақабастардың (<i>Vufo vitidis</i>) итшабақтардың морфологиялық бұзушылықтары	100

**BULLETIN OF L.N. GUMILYOV EURASIAN NATIONAL UNIVERSITY. BIOSCIENCE
SERIES**

3(128)/2019

CONTENTS

<i>Akhmetova D.A., Bulgakova O.V.</i> The role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in the pathogenesis of lung cancer	8
<i>Yerzhebayeva R.S.</i> Isolated microspore culture technology of triticale (\times Triticosecale Wittmack)	24
<i>Bakhbayeva S.A., Zhumadina Sh.M., Bgatova N.P.</i> Structure of the pathways of lymphatic drainage in the liver in conditions of remote tumor growth	34
<i>Kalieva A.K.</i> The role of phosphorus in the biosynthesis of <i>Penicillium cyclopium</i> 2-11 pectinase enzymes	42
<i>Kirillov V.Yu., Stikhareva T.N., Rakhimzhanov A.N.</i> Some species of early-flowering herbaceous plants growing on the territory of Northern Kazakhstan, their composition and use	48
<i>Kuanbay Zh.I., Abiyev S.A., Tikhomirov V.N., Ishmuratova M.J., Admanova G.B.</i> Taxonomic analysis of the Dongyztai flora	59
<i>Rakhmetova A.M., Bgatova N.P., Zhumadina Sh.M.</i> Structural organization of the kidney in conditions of distant tumor growth	66
<i>Toleuzhanova A., Ubaskin A., Akhmetov K., Yerzhanov N., Lunkov A., Minakov A., Abylkhasanov T.</i> Phytoplankton of salt lakes of the Pavlodar region	73
<i>Saparbekova A.A., Latif A.S., Ahmedova Z.R.</i> The research of the antibacterial activity of yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> Az-12	80
<i>Safronova N.M., Babenko O.N.</i> Shifts in flowering phenology of some plant species in the surroundings of Kokshetau city	90
<i>Sutuyeva L.R., Shalakhmetova T.M.</i> Morphological Deformities of Green Toad (<i>Bufo viridis</i>) Tadpoles Caused by Petroleum Products	100

ВЕСТНИК ЕВРАЗИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА
ИМЕНИ Л.Н.ГУМИЛЕВА. СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

3(128)/2019

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Ахметова Д.А., Булгакова О.В.</i> Роль ядерного фактора каппа-В (NF-κB) в патогенезе рака легкого	8
<i>Ержебаева Р.С.</i> Технология культуры изолированных микроспор тритикале (× <i>Triticosecale</i> Wittmack)	24
<i>Бахбаева С.А., Жумадина Ш.М., Бгатова Н.П.</i> Структура путей лимфатического дренажа в печени в условиях отдаленного опухолевого роста	34
<i>Калиева А.К.</i> Роль фосфора в биосинтезе пектинлиазных ферментов <i>Penicillium cyclospium</i> 2-11	42
<i>Кириллов В.Ю., Стихарева Т.Н., Рахимжанов А.Н.</i> Некоторые виды раннецветущих травянистых растений, произрастающих на территории Северного Казахстана, их состав и использование	48
<i>Куанбай Ж.И., Абиев С.А., Тихомиров В.Н., Ишмуратова М.Ю., Адманова Г.Б.</i> Таксономический анализ флоры Донгызтау	59
<i>Рахметова А.М., Бгатова Н.П., Жумадина Ш.М.</i> Структурная организация почки в условиях отдаленного опухолевого роста	66
<i>Толеужанова А., Убаскин А., Ахметов К., Ержанов Н., Луньков А., Минаков А., Абылхасымов Т.</i> Фитопланктон соленых озер Павлодарской области	73
<i>Сапарбекова А.А., Латиф А.С., Ахмедова З.Р.</i> Исследование антибактериальной активности дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> Az-12	80
<i>Сафронова Н.М., Бабенко О.Н.</i> Сдвиги в фенологии цветения некоторых дикорастущих видов растений в окрестностях города Кокшетау	90
<i>Сутуева Л.Р., Шалахметова Т.М.</i> Морфологические нарушения головастика зеленой жабы (<i>Bufo viridis</i>), вызванные нефтепродуктами	100

БИОЛОГИЯ



МРНТИ 27.25.19

Д.А. Ахметова, О.В. Булгакова

*Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан
(E-mail: dinara.arturovna@gmail.com, ya.summer13@yandex.kz)*

Роль ядерного фактора капша-В (NF-κB) в патогенезе рака легкого

Аннотация: Рак легкого во всем мире занимает лидирующие позиции по частоте распространения и уровню смертности среди злокачественных неоплазий. Развитие и прогрессирование злокачественной опухоли зависят от баланса между выживанием клеток и сигналами клеточной гибели. В качестве основного сигнала выживания клеток выступает ядерный фактор-капша В (NF-κB), играющий ключевую роль в канцерогенезе и устойчивости раковых клеток к химио- и радиотерапии. Недавние исследования продемонстрировали связь между активацией NF-κB сигнального пути и развитием рака легкого. В данном обзоре освещаются современные представления о функциональных особенностях сигнального пути NF-κB и его роли в патогенезе рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, NF-κB, сигналинг, мутации, риск развития рака легкого

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2019-128-3-8-23>

Введение. Рак легкого остается главной причиной смертности среди мужского и женского населения от рака во всем мире [1]. Выделяют 2 основных типа рака легкого: мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ) [2]. НМРЛ, включающий в себя плоскоклеточный рак, аденокарциному и крупноклеточный рак, является наиболее распространенным видом рака легкого [3]. Основной причиной развития рака легкого является курение [4]. Другой, не менее важной, причиной развития рака легкого является хроническое воздействие радона и продуктов его распада [5]. При взаимодействии табачного дыма с радоном онкогенный эффект последнего увеличивается в 2-10 раз [5]. Кроме того, многие исследования показали высокую корреляцию риска развития рака легкого с воспалительными заболеваниями легких, например с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [6]. Канцерогены и воспалительные цитокины участвуют в активации воспаления и выживания клеток. Главным сигналом воспаления и выживания этих клеток является ядерный фактор - капша В (NF-κB), который участвует в нескольких этапах канцерогенеза и в развитии резистентности раковых клеток к химио- и лучевой терапии [7]. В последнее время появляется все больше исследований указывающих на ассоциацию NF-κB сигнального пути и риска развития рака легкого [8]. Семейство транскрипционных факторов NF-κB представляет собой один из важнейших регуляторов клеточной пролиферации, дифференциации, воспаления и ангиогенеза. NF-κB был охарактеризован как "обоюдоострый меч" поскольку, с одной стороны, его роль важна для иммунного ответа против рака, а с другой стороны, при определенных условиях его активация может способствовать воспалению и развитию опухоли [9]. NF-κB активируется различными стимулами внеклеточного характера: цитокинами, факторами роста, канцерогенами, а также стимулами внутриклеточного характера: генотоксическим и эндоретикулярным стрессом [10]. В частности, проводились исследования, в которых на экспериментальных моделях повреждения легких была показана повышенная активация NF-κB, вызванная гипоксией [11]

и окислительным стрессом [12]. Поскольку имеются данные о вовлечении воспаления в канцерогенез [13], а NF-κB служит важнейшим медиатором воспалительных реакций [14], то мутации и полиморфизмы генов, кодирующих ключевые белки сигнального пути NF-κB, могут играть роль в индивидуальной предрасположенности к раку легкого [15]

2. Сигнальный путь NF-κB. Сигнальный путь NF-κB играет критическую роль в воспалительных и иммунных реакциях. Активируясь многими провоспалительными стимулами (цитокины, окислительный стресс, УФ-лучи), NF-κB вызывает каскад сигнальной трансдукции, возникающий в основном в результате фосфорилирования [16]. Эта передача сигналов включает канонический (классический) и неканонический (альтернативный) пути. Канонический путь, включающий NFκB1, опосредует широкий спектр воспалительных реакций, в то время как выживаемость и созревание В-клеток, лимфоидный органогенез, активация дендритных клеток и метаболизм кости регулируются неканоническим путем NFκB2 [17].

2.1 Семейство транскрипционных факторов NF-κB. NF-κB - это не отдельный белок, а набор из 5 структурно связанных транскрипционных факторов, включающих Rel (cRel), RelA (p65), RelB, NFκB1 (p50 и его предшественник p105), NFκB2 (p52 и его предшественник p100), способных связываться с промоторами, содержащими сайт κB, для регуляции экспрессии генов. Данные транскрипционные факторы имеют высококонсервативный N-концевой домен гомологии Rel (RHD), служащий основой для образования гомо- и гетеродимерных комплексов на промоторах генов, а также C-концевой домен трансаактивации (TAD) [18]. Необходимо отметить, что субъединицы p50 и p52 лишены транскрипционной активности и стимулируют транскрипцию путем димеризации с субъединицами NF-κB, содержащими TAD [19], а их гомодимеры (p105 и p100 соответственно) служат репрессорами транскрипции [18]. Наиболее распространенной формой NF-κB является гетеродимер p65/p50 (рис.1). В этом случае, p50 содержит сайт связывания ДНК, а p65 может регулировать транскрипционную активность и стимулировать связывание p50 с ДНК посредством координации гомологичных доменов [20]. Гетеродимер p65/p50 является главным транскрипционным фактором в экспрессии генов канонического пути активации, кроме того гетеродимер p65/p50 принимает активное участие в онкогенезе [17].

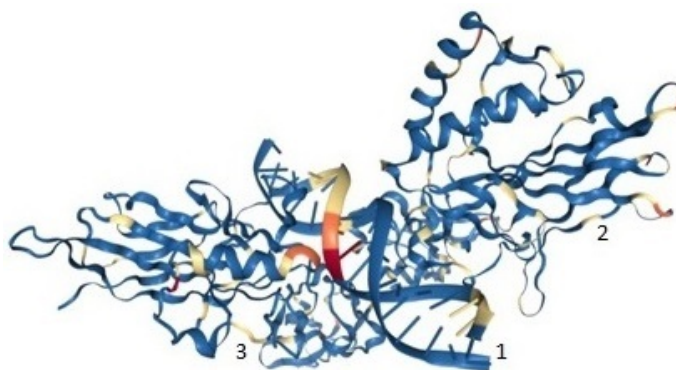


Рисунок 1 – Структура гетеродимера p65/p50. 1-ДНК; 2-гомодимер p50; 3-гомодимер p65 (рисунок взят с сайта PDB (protein data bank); ссылка: <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>) [21]

В большинстве клеток транскрипционные факторы NF-κB неактивны, т.к. связаны с помощью белка ингибитора каппа-В (IκB), известного также как цитоплазматический ингибитор NF-κB. IκB удерживает белки в цитоплазме, маскируя сигнал ядерной локализации (NLS) фактора NF-κB. На сегодняшний день известны 4 члена семейства белков IκB: IκBα, IκBβ, IκBγ, IκBε. Все четыре типа имеют сходные структуры, содержащие шесть анкириновых повторов [22]. Белки - предшественники p105 и p100 - функционируют аналогично белкам ингибиторам IκB. Благодаря анкириновым повторам на C-концах p105 и p100 могут также удерживать в неактивном состоянии другие субъединицы NF-κB в цитоплазме [23]. Таким образом, p100 и p105 могут контролировать активацию других членов семейства NF-κB, кроме RelA [24]. Для активации белков p100 и p105 необходим протеасомный

процессинг, приводящий к удалению ингибирующего анкиринового домена, в результате чего образуются субъединицы p52 и p50, которые вместе с трансаактивирующими субъединицами RelA, RelB и c-Rel могут действовать как активаторы транскрипции [24]. Кроме того, в сигнальном пути NF- κ B активно принимает участие комплекс киназы I карра-В (ИКК). Данный комплекс представлен каталитическими субъединицами - ИКК α , ИКК β и регуляторной субъединицей - ИКК γ (ядерный фактор модулятора карра-В (NEMO)) [25]. Активность субъединиц ИКК, зависит от того, в каком сигнальном пути они задействованы. Например, ИКК β активизируется только в каноническом пути, в то время как ИКК α активизируется и в каноническом, и в неканоническом пути [17].

2.2 Механизмы активации NF- κ B.

NF- κ B сигналинг включает в себя канонический, неканонический и атипичный пути (рис. 2) [17]. Эти различные, но взаимосвязанные пути, отвечают на определенные внешние стимулы.

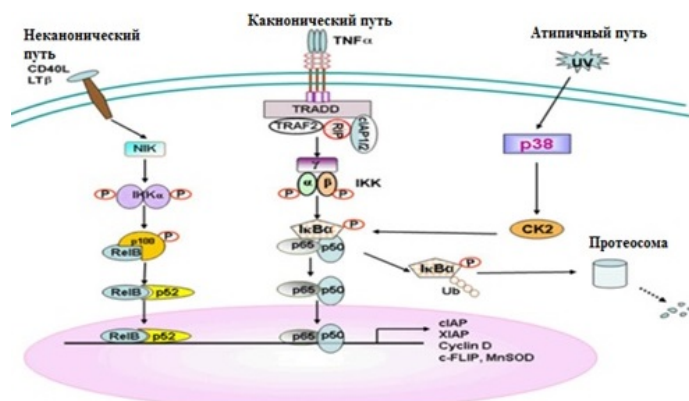


Рисунок 2 – Пути активации NF- κ B (адаптированный рисунок из статьи Wenshu Chen et al., 2011) [25]

Канонический путь - основной путь активации NF- κ B, активизируется такими стимулами, как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины - 1,6,10 (IL-1,6,10) и бактериальные эндотоксины (рис.3). Канонический путь включает димеры, состоящие из p50 и p65. На рис 2. продемонстрирован следующий путь активации: TNF- α индуцирует тримеризацию TNF- α рецептора 1 (TNFR1), активизируя множество адаптерных белков и киназ, что приводит к фосфорилированию и активации ИКК [23]. ИКК β фосфорилирует серин в 32 и 36 позициях в ИкВ с последующим полиубиквинированием и деградацией в протеасоме. Таким образом, NF- κ B высвобождается от ИкВ, что приводит к транслокации NF- κ B в ядро клетки. В ядре субъединица p65 подвергается фосфорилированию и ацетилированию. Данные модификации влияют на эффективность связывания субъединицы с ДНК и/или взаимодействие с ко-активаторами транскрипции [26].

Канонический путь NF- κ B также может быть активирован вследствие повреждения ДНК ионизирующим излучением. Повреждение ДНК приводит к фосфорилированию ATM киназой субъединицы NEMO в ядерном комплексе PIDD (комплекс состоит из RIP1, p53-индуцированного домена смерти). После чего NEMO мигрирует из ядра в цитоплазму, связываясь и активируя ИКК β -киназу, включая тем самым канонический путь NF- κ B [27,28]

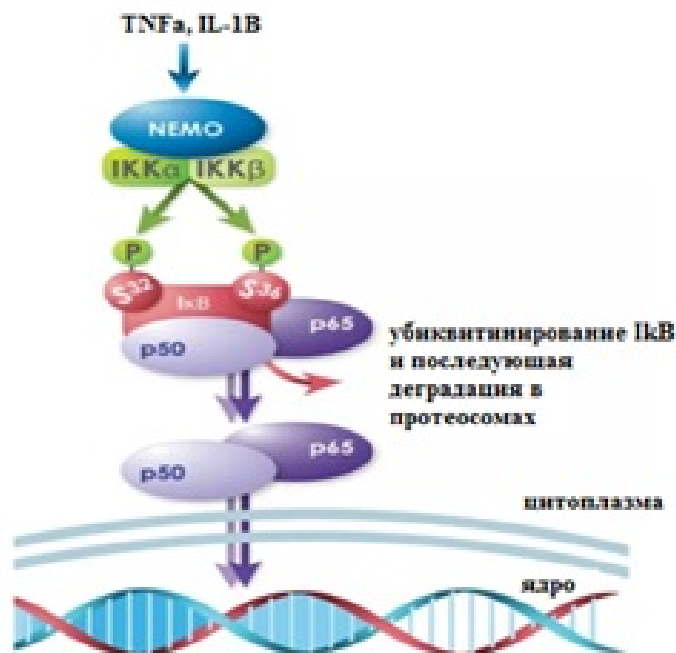


Рисунок 3 – Канонический путь активации NF-κB (адаптированный рисунок из статьи Thomas G. Brock, 2012) [39]

Неканонический путь NF-κB активизируется в ответ на факторы роста и цитокины, включая $LT\beta$ (лимфотоксин бета), CD40L (кластер дифференцировки 40) и BAF (фактор активации В-клеток) (рис.4) [30]. Сигналы, поступающие на TNFR1, также могут приводить к активации неканонического пути. В цитоплазме, под действием сигналов от TNFR1, начинает накапливаться NF-κB - иницирующая киназа (NIK), которая в свою очередь приводит к фосфорилированию p100 (NFκB 2) по двум консервативным участкам С-конца с помощью ИКК α-киназы. Далее следует убиквитинирование p100 (NFκB 2) и последующая протеосомная обработка, включающая удаление С-концевого домена с образованием субъединицы p52. Затем сформировавшийся димер p52/ RelB, транслоцируется в ядро, где действует как транскрипционный фактор (рис. 3) [24]. NFκB 2 (p100) является основным ингибитором комплекса p52/RelB, контролирующего гены, участвующие преимущественно в адаптивном иммунитете и развитии лимфоидных органов [31]. Атипичный путь активизируется такими стимулами как ультрафиолетовое облучение, перекись водорода и гипоксия / реоксигенация. В основе данного пути лежат различные механизмы активации NF-κB (рис. 1). Например, активация NF-κB сигналинга при действии ультрафиолетового облучения подразумевает участие не ИКК, а казеинкиназы 2 (СК1). При этом деградация IκB осуществляется не через протеосомы S26,а с использованием кальций-зависимой кальпаин протеолитической системы [32].

После индукции функциональных NF-κB гетеродимеров канонического (p65/p50) и неканонического (RelB/p52) путей в цитоплазме, гетеродимеры транслоцируются в ядро, для активации экспрессии генов про- и противовоспалительного ответов [17].

2.3 NF-κB как транскрипционный фактор. Семейство транскрипционных факторов NF-κB индуцирует экспрессию более 200 генов, вовлеченных в различные процессы, такие как адгезия клеток, выживание, воспаление, рост и дифференцировка клеток [23]. В ядре комплекс NF-κB связывается со специфичной последовательной, известной как κB-сайты (5'-GGGRNYYYCC-3', где R: пурин, Y: пиримидин и N: любой нуклеотид). κB-сайты содержатся в промоторах генов-мишеней и привлекают кроме субъединиц NF-κB и другие факторы транскрипции, включая комплекс c-Jun/c-Fos, белки ремоделирования хроматина, такие, как CREB-связывающий белок (СВР) и p300 [33]. Таким образом, на эффекты NF-κB

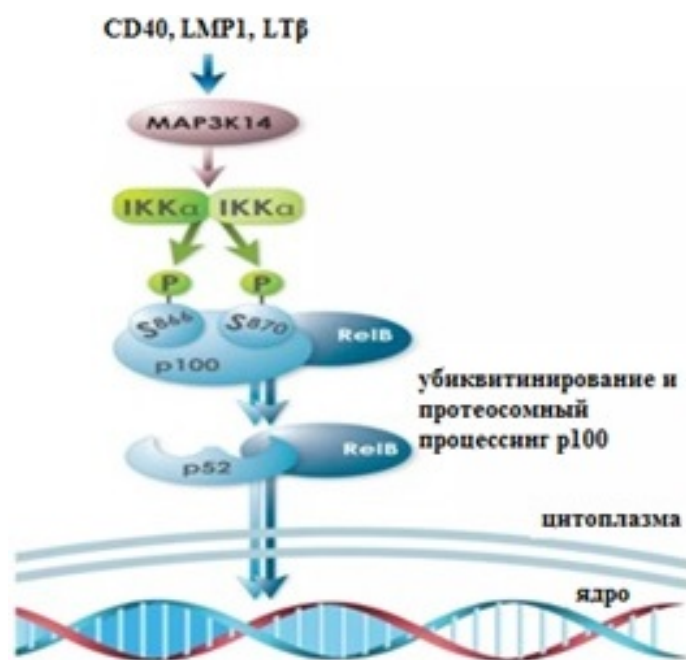


Рисунок 4 – Неканонический путь активации NF-κB (адаптированный рисунок из статьи Thomas G. Brock, 2012) [38]

сигнального пути могут оказывать влияние факторы транскрипции и ремоделинга хроматина, изменяя способность субъединиц NF-κB связываться с промоторами регулируемых генов [34]. NF-κB также может функционировать не только в качестве активатора, но и в качестве репрессора транскрипции. Например, NF-κB сигнальный путь, опосредованный повреждением ДНК скорее подавляет, нежели активизирует транскрипцию генов [35]. Таким образом, NF-κB транскрипционные факторы могут регулировать транскрипцию различных генов, как посредством их активации, так и репрессии.

3. NF-κB как диагностический и прогностический маркер канцерогенеза. Считается, что уровень экспрессии NF-κB связан с прогнозом различных онкологических заболеваний человека. Действительно, путь активации сигнального пути NF-κB играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухоли.

3.1 NF-κB и пролиферация. NF-κB сигнальный путь стимулирует рост и пролиферацию клеток [17]. Экспериментальные модели канцерогенеза, связанные с воспалением, показали, что цитокины воспалительных клеток прямо или косвенно стимулируют рост раковых клеток [36]. В эксперименте De Simone (2014) и его соавторов, было показано, что в злокачественных неоплазиях наблюдается прямая корреляция между повышением уровня цитокинов и активацией NF-κB сигналинга [37]. Раковые клетки продуцируют повышенный уровень цитокинов, стимулируя NF-κB для создания аутокринной сигнальной петли, способствующей опухолевой пролиферации [38]. Активации NF-κB-опосредованного клеточного роста и пролиферации способствуют цитокины IL-6, IL-17A TNF-α [37]. Кроме того, опухолевые клетки характеризуются увеличением экспрессии NF-κB. Так, в клетках аденокарциномы легкого, под воздействием TNF-α наблюдался повышенный уровень экспрессии субъединиц p65 и p50 NF-κB [39]. Еще одним механизмом усиления пролиферативной активности является транслокация и дальнейшее связывание p65 с промотором гена NEAT1 в клетках аденокарциномы легкого. Внешним стимулом для активации транслокации служит галектин-3 опосредованная активация TLR4 (Toll-подобный рецептор 4) (рис. 5) [40]. NEAT1 представляет собой длинную некодирующую РНК, входящую в состав, так называемых, параспеклов - ядерных телец, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в дифференцировку клеток, ответ на клеточный стресс и иммунный ответ на вирусные инфекции. NEAT1 отображает типичные характеристики онкогенов, поскольку

вовлечена в возникновение и прогрессирование опухоли, а повышенный уровень экспрессии данной некодирующей РНК при раке коррелирует с такими клиническими признаками, как метастазирование, частота рецидивов и выживаемость пациентов [41]. Проллиферативная способность усиливается также путем активации сигнального пути ИКК/NF-κB метастазином, известным также как S100A4, представляющим собой небольшой кальций-связывающий белок, принимающий участие в регуляции апоптоза, подвижности клеток и канцерогенеза [42]

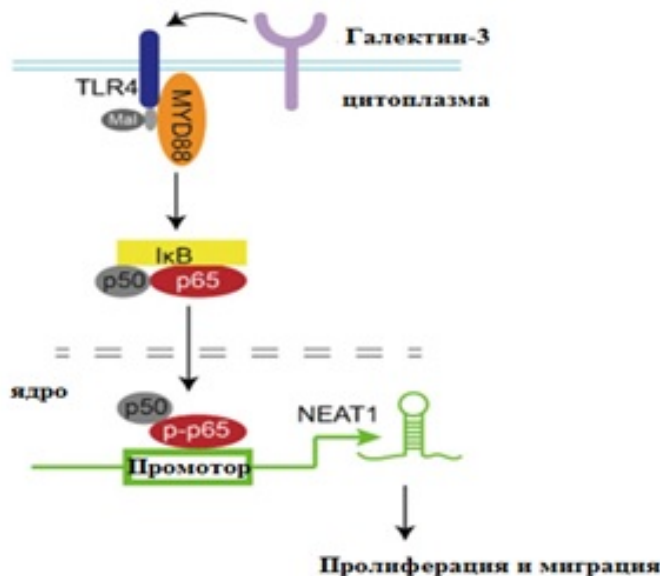


Рисунок 5 – Галектин-3 опосредованная активация TLR4/NF-κB (адаптированный рисунок из статьи W. Zhou et al., 2018) [54]

Однако также предполагается, что NF-κB сигнальный путь может участвовать в подавлении пролиферативной активности клетки путем ингибирования с-Jun N-терминальной киназы (JNK), и активации экспрессии ключевого белка ареста клеточного цикла - p21/WAF1 [43].

3.2 NF-κB и регуляция апоптоза. NF-κB играет критическую роль в блокировании апоптоза с помощью различных механизмов, основным из которых является индукция экспрессии антиапоптотических белков. Гены Bcl-XL, cIAP1, cIAP2, XIAP, A20, TRAF-2 и c-FLIP являются основными антиапоптотическими NF-κB-чувствительными генами, которые способствуют выживанию клеток путем блокирования апоптоза [44]. Например, TNF-α зависимая активация Rel A/p65 индуцирует экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-XL и TRAF1, в результате чего увеличивается выживаемость раковых клеток. Следующим механизмом, негативно регулирующим апоптоз посредством NF-κB, является подавление апоптоза посредством антагонизма p53. Возможно, это происходит в результате конкуренции за ко-активаторы транскрипции [45]. Кроме того, NF-κB подавляет экспрессию PTEN, активируя киназу Akt, тем самым способствуя выживанию и пролиферации клеток [46]. Таким образом, NF-κB блокирует апоптоз раковых клеток, что приводит к росту и последующей неоваскуляризации опухолей.

3.3 NF-κB и ангиогенез. Накопленные данные свидетельствуют о том, что NF-κB является ключевым регулятором ангиогенеза во время эмбрионального развития, а также в канцерогенезе. Необходимо отметить, что главными факторами активации ангиогенеза посредством NF-κB являются цитокины и факторы роста. Так, липополисахариды (ЛПС) напрямую стимулируют прорастание человеческих эндотелиальных клеток посредством активации TRAF6/NF-κB сигналинга [47]. Онкогенная активация NF-κB усиливает ангиогенез опухоли, увеличивая выработку ангиогенных цитокинов, таких как ангиоген. При аденокарциноме легкого уровень ИКК α увеличивается в эндотелии опухоли, а избыточная экспрессия ИКК α увеличивает васкуляризацию и рост опухоли на мышинной модели рака

легкого [48]. Блокирование NF- κ B предотвращает ангиогенез и приводит к регрессии установленной сосудистой системы опухоли [49].

3.4 Активация NF- κ B, приводящая к канцерогенезу в результате воспаления.

На сегодняшний день известно, что активация NF- κ B в результате воспаления является связующим звеном в образовании раковых клеток. Одна из важнейших функций воспаления заключается в создании микроокружения, способствующего индукции онкогенных мутаций с последующей инициацией и прогрессией опухоли. Гетеродимер p50/p65 является главным членом семейства транскрипционных факторов NF- κ B, участвующим в канцерогенезе. Определение уровней p50 и p65 используется при многих злокачественных опухолях, таких как рак печени, рак молочной железы, рак желудка и пищевода [50]. Во всех исследованиях уровень экспрессии p50 и p65 положительно коррелировал с ростом опухолей [51]. Однако в исследовании Ricca A. и других (2001) было показано, что сверхэкспрессия p65 снижает онкогенность посредством активации апоптоза в раковых клетках человека. Апоптоз, в данном случае был связан с продукцией активных форм кислорода (АФК) и расщеплением поли-АДФ-рибозо-полимеразы [52]. Субъединицы p100 и p105 имеющие NF- κ B-независимые функции, также участвуют в онкогенезе [53]. p105, но не p50, может выступать в роли онкосупрессора [54]. В то же время было показано, что p100 обладает метастазирующей активностью в клетках рака легкого [55]. В канцерогенезе непосредственно принимают участие I κ B киназы (IKKs). Было обнаружено, что экспрессия IKK α усиливается при раке молочной железы, обеспечивая выживание раковых клеток [56]. Экспрессия IKK α была также повышена у 65% аденокарцином протоков поджелудочной железы, что коррелировало с низкой выживаемостью пациентов [56]. В раковых клетках активированный NF- κ B индуцирует широкий спектр генов, способствующих выживанию, пролиферации, ангиогенезу, метастазированию опухолевых клеток, а также онкогенному воспалению. Неопухолевые клетки, активированные в результате мутаций NF- κ B, также могут способствовать злокачественной трансформации посредством создания онкогенного окружения [57].

3.5 Мутации в генах, кодирующих ключевые белки NF- κ B сигнального пути, приводящие к онкогенной трансформации клеток. Многими исследователями было показано, что мутации и одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах, связанных с NF- κ B сигнальным путем, могут изменять индивидуальную чувствительность к риску развития злокачественных неоплазий [58,59,60]. Мутация главного супрессора ядерного фактора B - I κ B- α , приводит к онкогенной трансформации клеток, посредством активации онкогенов, либо гиперэкспрессии некоторых субъединиц NF- κ B. На сегодняшний день обнаружено более 69 различных небольших мутаций I κ B- α , включающих миссенс, нонсенс мутации и мутации в местах сплайсинга [59]. Поскольку экспрессия I κ B- α индуцируется субъединицей c-Rel [60], делеция C-терминального конца Δ 475 c-Rel приводит к уменьшению экспрессии I κ B- α , в результате чего p65 и p50 опосредуют абберантную экспрессию генов - мишеней, что в итоге может приводить к онкогенной трансформации клетки [61]. У людей, имеющих хромосомные транслокации, затрагивающие ген NF κ B2 приводят к B и T-клеточным лимфомам. Derudder (2003) и его соавторы обнаружили, что клетки лимфомы характеризуются усеченными белками p100, в которых отсутствуют некоторые C-концевые анкириновые повторы. Известно, что C-конец имеет решающее значение для NIK-опосредованной переработки ингибиторного предшественника p100 в активную субъединицу p52. Анкириновые повторы C-конца p100 в результате механизма процессинга вырезаются и предшественник p100 переходит в активную форму p52. Нонсенс мутация в 21-м экзоне NF κ B2 (в результате чего белок p100 урезается на последние 125 аминокислот) приводит к потере его ингибирующей функции. Это генетическое изменение приводит к увеличению генерации p52 и увеличению транскрипции генов - мишеней NF- κ B, в том числе протоонкогенов [62]. Мутация в гене NF κ B2 влияет также на риск развития множественной миеломы в результате активации неканонического пути NF- κ B [62]. Kim (2000) и коллеги обнаружили транкированный вариант нефункционального белка p100. Интересным в их исследовании является тот факт, что присутствие всего лишь 2-х C-концевых анкириновых последовательностей в белке, состоящем только из 552 аминокислотных остатков, было достаточным для ингибирования NF- κ B-опосредованной активации транскрипции [63].

Недавно была обнаружена мутация pArg609 в гене NFkB2, приводящая к раку щитовидной железы. Данная мутация была на 2 аминокислоты короче, чем мутация pArg611, которая в свою очередь не проявляла выраженного фенотипа [64]. При обзоре литературы было выявлено наличие противоречивых выводов о последствиях мутаций в гене RELA. Группа исследователей (Msaki A. и другие, 2011) показала, что мутация, затрагивающая Thr в 505 позиции белка RelA (p65) обеспечивает подавление опухоль-стимулирующих функций RelA(p65) [65]. Кроме того, полиморфизм, приводящий к замене Ser на Ala в позиции 256, приводит к тому, что RelA(p65) проявляет фенотип репрессора транскрипции, вследствие нарушения ядерной транслокации и дальнейшей активации генов [66]. Мутантный RelA(p65) Ser536 индуцирует апоптоз, посредством активации ряда генов, таких как Bim, Puma, Noxa, Bcl-2 и сурвивин [66]. При этом Batterworta J (2016) и его коллеги выявили ассоциацию однонуклеотидной замены T505A в гене RELA с раком печени. Более того, у мышей с подобной однонуклеотидной заменой была более высокая вероятность появления опухолей по сравнению с мышами дикого типа [67].

4. NF-kB и рак легкого. Свехэкспрессия NF-kB имеет решающее значение в прогрессировании немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). NF-kB сигнальный путь может быть активирован курением, основным фактором риска развития рака легкого. На клеточных линиях НМРЛ было показано, что компоненты табака стимулируют NF-kB-зависимую выживаемость опухолевых клеток [68]. Недавние исследования продемонстрировали ведущую роль RelA(p65) в развитии рака легкого. Именно активацию RelA(p65) связывают с прогрессированием рака легкого и низкой выживаемостью пациентов [17]. Данная активация, как правило, происходит в результате снижения экспрессии NFkB1. Уровень экспрессии NFkB1 может быть снижен посредством онкогенных микро-РНК, либо вследствие мутаций в самом гене [46]. Это подтверждает гипотезу о том, что активация NF-kB сигнального пути может быть детерминирована как эпигенетическими [69], так и генетическими механизмами [17]. Повторная экспрессия NFkB1 в клетках рака легкого ингибирует их рост. Таким образом, NFkB1 подавляет как инициацию, так и прогрессирование рака [54]. Недавно было обнаружено, что p100 (известный также как SND1) может действовать как активатор метастазирования при раке легкого, вне зависимости от сигнального пути NF-kB [55]. В исследовании Xing (2018) и его коллег была показана обратная корреляция между экспрессией p100 и онкосупрессорной микроРНК miR-320a в тканях рака легкого [55]. Известно, что p100 в качестве компонента RISC комплекса участвует в деградации двухцепочечных молекул РНК [70]. Возможно, что именно данный механизм лежит в основе снижения уровня miR-320a в клетках рака легкого. Также было показано, что p100 участвует в метастазировании раковых клеток как потенциальный белок, взаимодействующий с метадгеринном [71]. Усиление экспрессии RELA является ранним и частым явлением в патогенезе рака легкого. Причем уровень экспрессии RELA в мелкоклеточном раке легкого (МКРЛ) значительно превышает таковой в НМРЛ. При аденокарциноме легкого уровень экспрессии был значительно выше на поздних стадиях развития рака. Было обнаружено, что наиболее высокий уровень экспрессии RELA наблюдался в опухолях с мутацией K-RAS или EGFR по сравнению с опухолями дикого типа [72]. При этом необходимо отметить, что активация NF-kB может зачастую возникает в результате мутаций в генах, кодирующих основные субъединицы NF-kB сигнального пути [54,55].

4.1 Мутации в NF-kB приводящие к раку легкого. Подавление функций ингибитора p105 связано с высоким риском развития рака легкого у людей и плохим прогнозом выживаемости [54]. У мышей, нокаутированных по гену NFkB1, после воздействия уретаном развилось значительно больше опухолей легкого, чем у мышей дикого типа [54]. Таким образом, можно предположить, что мутации, приводящие к потере функции белка p105, могут приводить к опухолевой трансформации вследствие активации онкогенного белка RelA(p65). Однако не только мутации влияют на онкогенную трансформацию и выживаемость раковых клеток, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) также влияют на риск развития рака легкого. Shiels и коллеги (2012) проанализировав 1429 однонуклеотидных полиморфизмов в 44 различных генах иммунного ответа в опухолях легкого, обнаружили только одну

достоверную ассоциацию с риском развития рака легкого - SNP rs4648127 в гене NFκB1. В ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) было показано, что генотипы СТ/ТТ NFκB1 были связаны с уменьшением риска развития рака легкого [73]. В 2014 году был обнаружен полиморфизм -94ins/del АТТG промоторной области NFκB1, который также играет существенную роль в патогенезе рака легкого [74]. Данный полиморфизм обуславливает снижение активности промотора, что приводит к уменьшению продукции белка p105, при этом усиливая воспалительный ответ и способность к онкогенной трансформации [74]. Однако в литературе имеются противоречивые данные о полиморфизме -94ins/del АТТG. Wen Fu (2017) и его соавторы провели мета-анализ, в котором выявили значительную связь со снижением риска развития рака легкого при полиморфизме -94ins/del АТТG в гене NFκB1 [75]. При этом было показано, что аллельное распределение этого полиморфизма варьирует географически и этнически, что приводит к несоответствиям риска развития рака легкого среди различных групп населения [75]. Ингибитор ядерного фактора каппа-В (IκB α) играет решающую роль в воспалительных процессах в легких и соответственно рака легкого. Вариант 5758AA в гене, кодирующем IκB α, характеризуется повышенным риском рака легкого [76]. Кроме того, варианты генотипы полиморфизмов NFκB1A (IκB α) -826C>T и -881A>G также могут увеличить риск развития рака легкого [77]. Клиническую значимость в развитии НМРЛ также имеют однонуклеотидные полиморфизмы в гене NFκB2. Данные исследования Dimitrakopoulos и соавторов (2018) показывают, что генотипы ТТ (rs 7897947 T>G) и АА (rs 12769316 G>A) тесно связаны с повышенным риском развития НМРЛ. Кроме того, носители гомозиготного варианта ТТ (rs 7897947 T>G) имели худшие показатели 2- и 3-летней выживаемости, по сравнению с носителями аллеля G [1]. Интересно, что среди пациентов, у которых развились метастазы, носители генотипа АА (rs 12769316 G>A) имели лучшую 5-летнюю выживаемость [1]. Таким образом, мутации в генах, кодирующих ключевые белки NF-κB сигнального пути играют существенную роль в патогенезе рака легкого.

5. Заключение. В данном обзоре мы постарались осветить современные представления о функциональных особенностях сигнального пути NF-κB и его роли в патогенезе рака легкого. Лучшее понимание данного сигнального пути позволит разработать новые подходы в ранней диагностике и терапии самого распространенного и характеризующегося высокой смертностью онкологического заболевания - рака легкого.

Список литературы

- 1 Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, Marousi S, Koukourikou I, Kalofonou M, Panagopoulos N, Scopa C, Dougenis D, Papadaki H, Papavassiliou AG, Kalofonos HP. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients// *Lung cancer*.-2015.-Vol. 89(3).- P.311-319. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.006.
- 2 Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications// *Cancer Control*.-2014.-Vol. 21(1).- P.9-14. doi: 10.1177/107327481402100102
- 3 Jemal A., Siegel R., Ward E. Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006// *CA Cancer Journal for Clinicians*.-2006. - Vol.56(2).- P. 106-30.
- 4 Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence// *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*.-2004.-Vol. 2.- P. 3-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
- 5 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan. *Genes Environ*. 2015;37:18. Published 2015 Oct 1. doi:10.1186/s41021-015-0019-3
- 6 Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, Chaturvedi AK, Wacholder S, Landi MT, Lubin JH, Caporaso NE. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study// *PLoS One*.-2009-Vol. 4(10)-P. e7380.doi: 10.1371/journal.pone.0007380.
- 7 Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Parkand PC. Identification of the IGF1/PI3K/NF-κB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer// *BMC Cancer*.-2013-Vol.-13- P.549.
- 8 Chen W, Li Z, Bai L, and Lin Y. NF-κB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target// *Frontiers in Bioscience*, -2011-Vol.-1(16)-P.1172-85.
- 9 Pikarsky E and Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-enged sword in cancer// *European journal of cancer*.-2006-Vol.- 42(6)- P.779-84. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.011
- 10 Yang G, Abate A, George AG, Weng YH, Denney PA. Maturation differences in lung NF-kappaB activation and their role in tolerance to hyperoxia// *J Clin Invest*.-2004-Vol.- 114(5)- P.669-78. doi: 10.1172/JCI19300

- 11 Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bauter MR, Kilty I, Rahman I. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells *FASEB J.*-2004-Vol.-18(15)- P.1897-9.doi: 10.1096/fj.04-1506fje
- 12 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-B The link between inflammation cancer *Immunol Rev.*-2012-Vol.-246(1)- P.379-400.doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x.
- 13 Eiri N, Vizoso FJ. Inflammation cancer// *World J Gastrointest Surg.*-2012-Vol.- (3)-P.62-72.doi: 10.4240/wjgs.v4.i3.62.
- 14 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases// *J Clin Invest.*-2001-Vol.-107(1)-P.7-11.doi: 10.1172/JCI11830
- 15 Gu L, Wang Z, Zuo J, Li H, Zha L. Prognostic significance of NF-iB expression in non-small cell lung cancer: A meta-analysis// *PLoS One.*-2018-Vol.- 13(5)- P.e0198223. doi: 10.1371/journal.pone.0198223.
- 16 Li N, Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF-kappaB through two distinct mechanisms// *Proc Natl Acad Sci U S A.*-1998-Vol.- 95(22)- P.13012-7. doi: 10.1073/pnas.95.22.13012
- 17 Chen W, Li Z, Bai L and Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy// *Front Biosci.*-2011-Vol.- 16- P.1172-85.
- 18 Grosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle// *Cell.*-2002-Vol.-109- P.S81-96
- 19 Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions// *Genes Dev.*-2012-Vol.- 26(3)-P. 203-34. doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 20 Li YZ, Zhao P. Expressions and clinicopathologic significance of Id2 and NF-kB/p65 in gastric cancer// *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*-2018-Vol.- 98(11)- P.846-850. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.011.
- 21 <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>
- 22 Hinz M, Arslan SC, Scheidereit C. It takes two to tango: IkappaBs, the multifunctional partners of NF-kappaB// *Immunol Rev.*-2012-Vol.- 246(1)- P.59-76. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01102.x.
- 23 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB// *Genes Dev.*-2004-Vol.- 18(18)- P.2195-224 doi: 10.1101/gad.1228704
- 24 Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF-iB signaling pathways// *Nat. Immunol.*-2011-Vol.- 12(8)- P.695-708.doi: 10.1038/ni.2065
- 25 Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die// *Cell Death Differ.*-2007-Vol.- 14(3)- P.400-10. doi: 10.1038/sj.cdd.4402085
- 26 Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response//*Oncogene.*-2006-Vol.- 25(51)- P.6758-80. doi: 10.1038/sj.onc.1209943
- 27 Devin A, Cook A, Lin Y, Rodriguez Y, Kelliher M, Liu Z. The distinct roles of TRAF2 and RIP in IKK activation by TNF-R1: TRAF2 recruits IKK to TNF-R1 while RIP mediates IKK activation // *Immunity.*-2000-Vol.- 12(4)- P.419-29.
- 28 Yang J, Lin Y, Guo Z, Cheng J, Huang J, Deng L, Liao W, Chen Z, Liu Z, Su B. The essential role of MEKK3 in TNF-induced NF-kappaB activation// *Nat Immunol.*-2001-Vol.-2(7)- P.620-4. doi: 10.1038/89769
- 29 Thomas G. Brock. NF-iB// Cayman chemical.-2012 Available at: <https://www.caymanchem.com/news/nfkbistart=4>
- 30 Busino L, Millman SE, Pagano M. SCF-mediates degradation of p100 (NF-kB2): mechanisms and relevance in multiple myeloma// *Sci Signal.*-2012-Vol.- 5(253)- P.pt14. doi: 10.1126/scisignal.2003408.
- 31 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity// *Trends Immunol.*-2004-Vol.- 25(6)- P.280-8. doi: 10.1016/j.it.2004.03.008
- 32 Kato T, Jr, Delhase M, Hoffmann A, Karin M. CK2 Is a C-Terminal IkappaB Kinase Responsible for NF-kappaB Activation during the UV Response// *Mol Cell.*-2003-Vol.-12(4)-P.829-39
- 33 Bruno P.B. Pires, Rafael C.M.C. Silve, Gerson M. Ferreira and E. Abdelhay. NF-kappaB: Two sider of the same coin// *Genes (Basel)*-2018-Vol.- 9(1)- P.E24. doi: 10.3390/genes9010024.
- 34 Hoesel B, Schmid J. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer// *Mol cancer*-2013-Vol.- 12 - P.86.doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
- 35 Campbell KJ, Rocha S, Perkins ND. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA(p65) NF-kappa B// *Mol Cell.*-2004-Vol.- 13(6)-P.853-65.
- 36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associative cancer// *Cancer cell.*-2009-Vol.-15(2)- P.103-13. doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
- 37 Simone V De, Franze E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-i synergistically activate STAT3 and NF-kB to promote colorectal cancer cell growth// *Oncogene.*-2015-Vol.- 34(27)- P.3493-503.doi: 10.1038/onc.2014.286.
- 38 Zhang X, Yue P, Page BD, Li T, Zhao W, Namanja AT, Paladino D, Zhao J, Chen Y, Gunning PT, Turkson J. Orally bioavailable Small molecule inhibitor of transcription factor STAT3 regress human breast and lung cancer xenografts// *Proc Natl Acad Sci USA.*-2012-Vol.- 109(24)- P.9623-8. doi: 10.1073/pnas.1121606109.

- 39 Haley K J, Zhang F, Enanual L and Sunday M. Tumor necrosis factor includes neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer cell lines// *American Journal of Physiology.*-1998-Vol.275
- 40 Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. Galectin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression // *BMC Cancer.*-2018-Vol.- 18(1)- P.580.doi: 10.1186/s12885-018-4461-z
- 41 Dong P, Xiong Y, Yue J, Hanley SJB, Kobayashi N, Todo Y, Watari H. Long non-coding rna neat1: a novel target for diagnosis and therapy in human tumors// *Front Genet.*-2018-Vol.-9- P.471. doi: 10.3389/fgene.2018.00471.
- 42 Zhu Y, Zhou Y, Zhou X, Guo Y, Huang D, Zhang J, Wang C, Cai L. S100A4 suppresses cancer stem cell proliferation via interaction with the IKK/NF- κ B signaling pathway // *BMC Cancer.*-2018-Vol.- 18(1)- P.763. doi: 10.1186/s12885-018-4563-7.
- 43 Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF- κ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy// *Expert Opin Ther Targets.*-2010-Vol.-14(1) - P.45-55. doi: 10.1517/14728220903431069.
- 44 Karin M, Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death// *Nat Immunol.*-2002-Vol.-3(3)- P.221-7.doi: 10.1038/ni0302-221
- 45 Kaltschmidt B, Kaltschmidt C, Hofmann TG, Hehner SP, Droge W, Schmitz ML. The pro- or anti-apoptotic function of NF- κ B is determined by the nature of the apoptotic stimulus // *Eur J Biochem.*-2000-Vol.-267(12)- P.3828-35.
- 46 Akgun S, Kucuksayan H, Ozes ON, Can O, Alikanoglu AS, Yildiz M, Akca H. NF- κ B upregulation of miR-548as-3p increases invasion of NSCLC by targeting PTEN// *Anticancer Agents Med Chem.*-2019 doi: 10.2174/1871520619666190206165215.
- 47 Pollet I, Opina CJ, Zimmerman C, Leong KG, Wong F, Karsan A. Bacterial lipopolysaccharide directly induces angiogenesis through TRAF6-mediated activation of NF- κ B and c-Jun N-terminal kinase // *Blood.*-2003-Vol.- 102(5)- P.1740-2.doi: 10.1182/blood-2003-01-0288.
- 48 DeBusk LM, Massion PP, Lin PC. IkappaB kinase-alpha regulates endothelial cell motility and tumor angiogenesis// *Cancer Res.*-2008-Vol.- 68(24)- P.10223-8.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1833.
- 49 Schaafhausen MK, Yang WJ, Centanin L, Wittbrodt J, Bosserhoff A, Fischer A, Schartl M, Meierjohann S. Tumor angiogenesis is caused by single melanoma cells in a manner dependent on reactive oxygen species and NF- κ B// *J Cell Sci.*-2013-Vol.- 126(17)- P.3862-72. doi: 10.1242/jcs.125021.
- 50 Brown M, Cohen J, Arun P. NF- κ B in carcinoma therapy and prevention// *Expert Ther Target.*-2008-Vol.- 12(9)-P.1109-22.doi: 10.1517/14728222.12.9.1109 .
- 51 Le F, Zhang J, Liu W, Huang X, Luo W. The levels of NF- κ B p50 and NF- κ B p65 play a role in thyroid carcinoma malignancy in vivo// *Journal of International Medical Research.*-2018 doi:10.1177/0300060518785846
- 52 Ricca A, Biroccio A, Trisciuoglio D, Cippitelli M, Zupi G, Del Bufalo D. relA over-expression reduces tumorigenicity and activates apoptosis in human cancer cells// *Br J Cancer.*-2001-Vol.- 85(12)- P.1914-21.doi: 10.1054/bjoc.2001.2174
- 53 Chariot A. The NF- κ B-independent functions of IKK subunits in immunity and cancer// *Trends Cell Biol.*-2009-Vol.- 19(8)- P. 404-13.doi: 10.1016/j.tcb.2009.05.006.
- 54 Sun F, Qu Z, Xiao Y, Zhou J, Burns TF, Stabile LP, Siegfried JM and Xiao G. NF- κ B1 p105 suppresses lung tumorigenesis through the Tpl2 kinase but independently of its NF- κ B function // *Oncogene.*-2016-Vol.- 35(18)- P.2299-310. doi: 10.1038/onc.2015.299.
- 55 Xing A, Pan L, Gao J. p100 functions as a metastasis activator and is targeted by tumor suppressing microRNA-320a in lung cancer// *Thorac Cancer.*-2018-Vol.-9(1)- P.152-158. doi: 10.1111/1759-7714.12564.
- 56 Williams V, Grosset AA, Zamorano Cuervo N, St-Pierre Y, Sylvestre MP, Gaboury L, Grandvaux N. Detection of IKK γ by immunohistochemistry in primary breast cancer: association with EGFR expression and absence of lymph node metastasis// *BMC Cancer.*-2017-Vol.-17(1)- P.356.doi: 10.1186/s12885-017-3321-6.
- 57 Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression// *Nat Rev Immunol.*-2005-Vol.-5(10)- P.749-59.doi: 10.1038/nri1703
- 58 Chen W, Wang X, Bai L, Liang X, Zhuang J, Lin Y. Blockage of NF- κ B by IKK β - or RelA-siRNA rather than the NF- κ B super-suppressor IkappaB α mutant potentiates adriamycin-induced cytotoxicity in lung cancer cells// *J Cell Biochem.*-2008-Vol.- 105(2)- P.554-61. doi: 10.1002/jcb.21856.
- 59 Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, D'Urso M, Rabia SH, Bodemer C, Bonnefont JP, Munnich A, Miano MG, Smahi A, Ursini MV. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations// *Hum Mutat.*-2008-Vol.- 29(5)- P.595-604.doi: 10.1002/humu.20739.
- 60 Sun SC, Ganchi PA, Ballard DW, Greene WC. NF- κ B controls expression of inhibitor I κ B α : evidence for an inducible autoregulatory pathway // *Science.*-1993-Vol.-259(5103)- P.1912-5
- 61 Kazuyuki I, Byung RL, Atsuki F, Makio I. IkB α -specific transcript regulation by the C-terminal end of c-Rel// *FEBS letters.*-2004-Vol.- 579(1)- P.141-4. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.060
- 62 Derudder E, Laferti A, Ferreira V, Mishal Z, Baud V, Tarantino N, Kirner M. Identification and characterization of p100HB, a new mutant form of p100/NF- κ B2// *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-2003-Vol.- 308(4)- P.744-9.
- 63 Kim KE, Gu C, Thakur S, Vieira E, Lin JC, Rabson A. B. Transcriptional regulatory effects of

- lymphoma-associated NFKB2/lyt10 protooncogenes// *Oncogene*.-2000-Vol. - 19(10)- P.1334-45. doi: 10.1038/sj.onc.1203432
- 64 Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (2018).
Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=6400175>.
- 65 Campbell KJ, Witty JM, Rocha S, Perkins ND. Cisplatin mimics ARF tumor suppressor regulation of RelA (p65) nuclear factor- κ B transactivation// *Cancer Res*. -2006-Vol.- 66(2)-P.929-35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2234
- 66 Bu Y, Li X, He Y, Huang C, Shen Y, Cao Y, Huang D, Cai C, Wang Y, Wang Z, Liao DF, Cao D. A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence: An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation// *Int J Cancer*.-2016-Vol.- 138(5)- P.1186-98.doi: 10.1002/ijc.29852.
- 67 Butterworth JA, Moles A, Sanchez A, Hunter JE, Leslie J, Sellier H, Tiniakos D, Cockell SJ, Mann DA, Oakley F, Perkins ND. A RelA(p65) Thr505 phospho-site mutation reveals an important mechanism regulating NF- κ B-dependent liver regeneration and cancer// *Oncogene*.-2016 -Vol.- 35(35)- P.4623-32. doi: 10.1038/onc.2015.526.
- 68 Feng Y, Yang C, Hu D, Wang X, Liu X. miR-675 promotes disease progression of non-small cell lung cancer via activating NF- κ B signaling pathway// *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. -2017-Vol.- 63(5)- P.7-10.doi: 10.14715/cmb/2017.63.5.2.
- 69 Dong J, Jimi E, Zhong H, Hayden MS, Ghosh S. Repression of gene expression by unphosphorylated NF- κ B p65 through epigenetic mechanisms// *Genes Dev*.-2008-Vol.-22(9)- P.1159-73. doi: 10.1101/gad.1657408.
- 70 Scadden AD, The RISC subunit Tudor-SN binds to hyper-edited double-stranded RNA and promotes its cleavage// *Nat Struct Mol Biol*.-2005-Vol.- 12(6)- P.489-96. doi: 10.1038/nsmb936
- 71 Blanco MA, Alekovič M, Hua Y, Li T, Wei Y, Xu Z, Cristea IM, and Kang Y. Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (snd1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions// *J Biol Chem*.-2011-Vol.- 286(22)- P.19982-92. doi: 10.1074/jbc.M111.240077.
- 72 Stathopoulos GT, Sherrill TP, Han W, Sadikot RT, Polosukhin VV, Fingleton B, Yull FE, Blackwell TS. Use of bioluminescent imaging to investigate the role of nuclear factor- κ B in experimental non-small cell lung cancer metastasis// *Clin Exp Metastasis*.-2008-Vol.-25(1)- P.43-51.
- 73 Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N, Chanock SJ, Chaturvedi CK and Chaturvedi AK. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk// *Cancer*.-2012-Vol.- 118(22)- P.5630-6.doi: 10.1002/cncr.27605.
- 74 Oltulu YM, Coskumpinar E, Ozkan G, Aynaci E, Yildiz P, Isbir T, and Yaylim I. Investigation of NF- κ B1 and NF- κ B2 gene polymorphism in non-small cell lung cancer. *BioMed*.-2014- P.530381. doi: 10.1155/2014/530381.
- 75 Fu W, Zhuo ZJ, Chen YC, Zhu J, Zhao Z, Jia W, Hu JH, Fu K, Zhu SB, He J, Liu GC. NFKB1 -94insertion/deletion ATG polymorphism and cancer risk: Evidence from 50 case-control studies // *Oncotarget*.-2017-Vol.- 8(6)- P.9806-9822.doi: 10.18632/oncotarget.14190.
- 76 Huang D, Yang L, Liu Y, Zhou Y, Guo Y, Pan M, Wang Y, Tan Y, Zhong H, Hu M, Lu W, Ji W, Wang J, Ran P, Zhong N, Zhou Y, Lu J. Functional polymorphisms in NF κ B1/I κ Ba predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese// *Hum Genet*.-2013-Vol.-132(4)- P.451-60.doi: 10.1007/s00439-013-1264-9.
- 77 Zhang JW, Chen QS, Zhai JX, Lv PJ, Sun XY. Polymorphisms in NF- κ B pathway genes their association with risk of lung cancer in the Chinese population // *Pak J Med Sci*.-2015-Vol.-31(6)-P.1411-1416.doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.316.7935>

Д.А.Ахметова, О.В.Булгакова

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан
Өкпе обыры патогенезіндегі В (NF-κB) ядролық факторының рөлі

Аңдатпа: Дүние жүзін өкпе обыры -қатерлі ісік ауруларының ішінде өлім-жітім көрсеткіші бойынша көшбасшы болып табылады. Қатерлі ісіктің дамуы жасушаның тіршілік етуі мен жасуша өлімінің сигналдары арасындағы тепе-теңдікке байланысты. Жасуша тіршілігінің негізгі сигналы - канцерогенезде және рак клеткаларының химиялық, сәулелі терапияға кедергісінде маңызды рөл атқаратын ядролық фактор Карра В (NF-κB) болып табылады. Жақында жүргізілген зерттеулер NF-κB сигнал жолы мен өкпе обырының дамуы арасындағы байланыстарды көрсетті. Бұл шолуда NF-κB сигнал жолының функционалды ерекшеліктері мен оның өкпе обыры патогенезіндегі рөлі туралы соңғы ақпараттар жиналған.

Түйін сөздер: Өкпе обыры, NF-κB, сигналинг, мутациялар, өкпе обыры тәуекелі

D.A.Akhmetova, O.V.Bulgakova

¹ L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan

The role of nuclear factor kappa B (NF-κB) in the pathogenesis of lung cancer

Abstract: Lung cancer is a leader in the mortality rate of malignant neoplasias around the world. The development and progression of a malignant tumor depends on the balance between cell survival and cell death signals. The main signal for cell survival is the nuclear factor kappa B (NF-κB), which plays a key role in carcinogenesis and resistance of cancer cells to chemo- and radiotherapy. Recent studies have demonstrated a link between the activation of the NF-κB signaling pathway and the development of lung cancer. This review highlights the current understanding of the functional features of the NF-κB signaling pathway and its role in the pathogenesis of lung cancer.

Keywords: lung cancer, NF-κB, signaling, mutation, lung cancer risk

References

- 1 Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, Marousi S, Koukourikou I, Kalofonou M, Panagopoulos N, Scopa C, Dougenis D, Papadaki H, Papavassiliou AG, Kalofonos HP. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients, *Lung cancer*, 89(3),311-319 (2015) doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.006.
- 2 Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications, *Cancer Control*, 21(1),9-14 (2014)doi: 10.1177/107327481402100102
- 3 Jemal A., Siegel R., Ward E. Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, *CACancer Journal for Clinicians*, 56(2), 106-30 (2006)
- 4 Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence, *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 56(2),3-9 (2004)doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
- 5 Bersimbaev RI, Bulgakova O. The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan. *Genes Environ*, 37,18 (2015) doi:10.1186/s41021-015-0019-3
- 6 Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, Chaturvedi AK, Wacholder S, Landi MT, Lubin JH, Caporaso NE. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study, *PLoS One*, 4(10),7380 (2009)doi: 10.1371/journal.pone.0007380.
- 7 Koti M, Gooding RJ, Nuin P, Haslehurst A, Crane C, Weberpals J, Childs T, Bryson P, Dharsee M, Evans K, Feilotter HE, Parkand PC. Identification of the IGF1/PI3K/NF-κB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high-grade serous epithelial ovarian cancer, *BMC Cancer*, 13,549 (2013)
- 8 Chen W, Li Z, Bai L, and Lin Y. NF-κB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target, *Frontiers in Bioscience*, 1(16), 1172-85 (2011)
- 9 Pikarsky E and Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-edged sword in cancer? *European journal of cancer*, 42(6), 779-84 (2006) doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.011
- 10 Yang G, Abate A, George AG, Weng YH, Dennery PA. Maturation differences in lung NF-kappaB activation and their role in tolerance to hyperoxia, *J Clin Invest*, 114(5), 669-78 (2004) doi: 10.1172/JCI19300
- 11 Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bauter MR, Kilty I, Rahman I. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells, *FASEB J*, 18(15), 1897-9 (2004) doi: 10.1096/fj.04-1506fje
- 12 DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB The link between inflammation cancer, *Immunol Rev*, 246(1), 379-400 (2012)doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x.
- 13 Eiri N, Vizoso FJ. Inflammation cancer, *World J Gastrointest Surg*, 4(3), 62-72(2012) doi: 10.4240/wjgs.v4.i3.62.
- 14 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases, *J Clin Invest*, 107(1), 7-11(2001)doi: 10.1172/JCI11830
- 15 Gu L, Wang Z, Zuo J, Li H, Zha L. Prognostic significance of NF-κB expression in non-small cell lung cancer: A meta-analysis *PLoS One*, 13(5), 0198223(2018) doi: 10.1371/journal.pone.0198223.
- 16 Li N, Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF-kappaB through two distinct mechanisms, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 95(22), 13012-7 (1998)doi: 10.1073/pnas.95.22.13012

- 17 Chen W, Li Z, Bai L and Lin Y. NF-kappaB, a mediator for lung carcinogenesis and a target for lung cancer prevention and therapy, *Front Biosci.*,16, 1172-85 (2011)
- 18 Grosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle, *Cell*, 109, 81-96 (2002)
- 19 Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions, *Genes Dev.*, 26(3), 203-34 (2012) doi: 10.1101/gad.183434.111.
- 20 Li YZ, Zhao P. Expressions and clinicopathologic significance of Id2 and NF-kB/p65 in gastric cancer, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 98(11),846-850 (2018)oi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.011
- 21 <http://www.rcsb.org/3d-view/2I9T>
- 22 Hinz M, Arslan SC, Scheidereit C. It takes two to tango: IkappaBs, the multifunctional partners of NF-kappaB, *Immunol Rev.*, 246(1),59-76(2012) doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01102.x.
- 23 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB, *Genes Dev.*, 18(18),2195-224(2004) doi: 10.1101/gad.1228704
- 24 Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways,*Nat. Immunol.*, 12(8),695-708 (2011)doi: 10.1038/ni.2065
- 25 Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die, *Cell Death Differ.*, 14(3),400-10 (2007)doi: 10.1038/sj.cdd.4402085
- 26 Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response *Oncogene.*, 25(51),6758-80 (2006)doi: 10.1038/sj.onc.1209943
- 27 Devin A, Cook A, Lin Y, Rodriguez Y, Kelliher M, Liu Z. The distinct roles of TRAF2 and RIP in IKK activation by TNF-R1: TRAF2 recruits IKK to TNF-R1 while RIP mediates IKK activation, *Immunity*, 12(4), 419-29 (2000)
- 28 Yang J, Lin Y, Guo Z, Cheng J, Huang J, Deng L, Liao W, Chen Z, Liu Z, Su B. The essential role of MEKK3 in TNF-induced NF-kappaB activation, *Nat Immunol.*, 2(7),620-4 (2001). doi: 10.1038/89769
- 29 Thomas G. Brock. NF- κ B, Cayman chemical.-2012 Available at: <https://www.caymanchem.com/news/nfkbistart=4>
- 30 Busino L, Millman SE, Pagano M. SCF-mediates degradation of p100 (NF-kB2): mechanisms and relevance in multiple myeloma, *Sci Signal.*, 5(253), 14 (2012) doi: 10.1126/scisignal.2003408.
- 31 Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity, *Trends Immunol.*, 25(6), 280-8 (2004) doi: 10.1016/j.it.2004.03.008
- 32 Kato T, Jr, Delhase M, Hoffmann A, Karin M. CK2 Is a C-Terminal IkappaB Kinase Responsible for NF-kappaB Activation during the UV Response, *Mol Cell.*, 12(4),829-39 (2003)
- 33 Bruno P.B. Pires, Rafael C.M.C. Silve, Gerson M. Ferreira and E. Abdelhay. NF-kappaB: Two sider of the same coin, *Genes (Basel)*, 9(1),24 (2018) doi: 10.3390/genes9010024.
- 34 Hoesel B, Schmid J. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer, *Mol cancer*, 12,86 (2013)doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
- 35 Campbell KJ, Rocha S, Perkins ND. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA(p65) NF-kappa B, *Mol Cell.*, 13(6),53-65 (2004)
- 36 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer, *Cancer cell.*, 15(2),103-13 (2009)doi: 10.1016/j.ccr.2009.01.001.
- 37 Simone V De, Franze E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth, *Oncogene.*, 34(27),3493-503 (2015)doi: 10.1038/onc.2014.286.
- 38 Zhang X, Yue P, Page BD, Li T, Zhao W, Namanja AT, Paladino D, Zhao J, Chen Y, Gunning PT, Turkson J. Orally bioavailable Small molecule inhibitor of transcription factor STAT3 regressess human breast and lung cancer xenografts, *Proc Natl Acad Sci USA.*,109(24), 9623-8 (2012) doi: 10.1073/pnas.1121606109.
- 39 Haley K J, Zhang F, Enanual L and Sunday M. Tumor necrosis factor includes neuroendocrine differentiation in small cell lung cancer cell lines, *American Journal of Physiology*, 275 (1998)
- 40 Zhou W, Chen X, Hu Q, Chen X, Chen Y, Huang L. Galectin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression, *BMC Cancer.*, 18(1),580 (2018) doi: 10.1186/s12885-018-4461-z
- 41 Dong P, Xiong Y, Yue J, Hanley SJB, Kobayashi N, Todo Y, Watari H. Long non-coding rna neat1: a novel target for diagnosis and therapy in human tumors, *Front Genet.*, 9,471 (2018)doi: 10.3389/fgene.2018.00471.
- 42 Zhu Y, Zhou Y, Zhou X, Guo Y, Huang D, Zhang J, Wang C, Cai L. S100A4 suppresses cancer stem cell proliferation via interaction with the IKK/NF- κ B signaling pathway, *BMC Cancer.*, 18(1),763 (2018) doi: 10.1186/s12885-018-4563-7.
- 43 Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy, *Expert Opin Ther Targets.*, 14(1),45-55 (2010) doi: 10.1517/14728220903431069.
- 44 Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death, *Nat Immunol.*, 3(3),221-7 (2002)doi: 10.1038/ni0302-221
- 45 Kaltschmidt B, Kaltschmidt C, Hofmann TG, Hehner SP, Droge W, Schmitz ML. The pro- or anti-apoptotic function of NF-kappaB is determined by the nature of the apoptotic stimulus, *Eur J Biochem*, 267(12),3828-35 (2000)
- 46 Akgun S, Kucuksayan H, Ozes ON, Can O, Alikanoglu AS, Yildiz M, Akca H. NF- κ B upregulation of miR-548as-3p increases invasion of NSCLC by targeting PTEN, *Anticancer Agents Med Chem.*, (2019) doi: 10.2174/1871520619666190206165215.

- 47 Pollet I, Opina CJ, Zimmerman C, Leong KG, Wong F, Karsan A. Bacterial lipopolysaccharide directly induces angiogenesis through TRAF6-mediated activation of NF-kappaB and c-Jun N-terminal kinase, *Blood.*, 102(5),1740-2 (2003)doi: 10.1182/blood-2003-01-0288.
- 48 DeBusk LM, Massion PP, Lin PC. IkappaB kinase-alpha regulates endothelial cell motility and tumor angiogenesis, *Cancer Res.*, 68(24),10223-8 (2008)doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1833.
- 49 Schaafhausen MK, Yang WJ, Centanin L, Wittbrodt J, Bosserhoff A, Fischer A, Scharl M, Meierjohann S. Tumor angiogenesis is caused by single melanoma cells in a manner dependent on reactive oxygen species and NF-kappaB, *J Cell Sci.*, 126(17),3862-72 (2013) doi: 10.1242/jcs.125021.
- 50 Brown M, Cohen J, Arun P. NF-kappaB in carcinoma therapy and prevention, *Expert Ther Target.*, 12(9),1109-22 (2008)doi: 10.1517/14728222.12.9.1109 .
- 51 Le F, Zhang J, Liu W, Huang X, Luo W. The levels of NF-kB p50 and NF-kB p65 play a role in thyroid carcinoma malignancy in vivo, *Journal of International Medical Research.*, (2018) doi:10.1177/0300060518785846
- 52 Ricca A, Biroccio A, Triscioglio D, Cippitelli M, Zupi G, Del Bufalo D. RelA over-expression reduces tumorigenicity and activates apoptosis in human cancer cells, *Br J Cancer.*, 85(12),1914-21 (2001) doi: 10.1054/bjoc.2001.2174
- 53 Chariot A. The NF- κ B-independent functions of IKK subunits in immunity and cancer, *Trends Cell Biol.*, 19(8),404-13 (2009) doi: 10.1016/j.tcb.2009.05.006.
- 54 Sun F, Qu Z, Xiao Y, Zhou J, Burns TF, Stabile LP, Siegfried JM and Xiao G. NF- κ B1 p105 suppresses lung tumorigenesis through the Tpl2 kinase but independently of its NF- κ B function, *Oncogene*, 35(18),2299-310 (2016) doi: 10.1038/onc.2015.299.
- 55 Xing A, Pan L, Gao J. p100 functions as a metastasis activator and is targeted by tumor suppressing microRNA-320a in lung cancer, *Thorac Cancer.*, 9(1), 152-158 (2018) doi: 10.1111/1759-7714.12564.
- 56 Williams V, Grosset AA, Zamorano Cuervo N, St-Pierre Y, Sylvestre MP, Gaboury L, Grandvaux N. Detection of IKKi by immunohistochemistry in primary breast cancer: association with EGFR expression and absence of lymph node metastasis, *BMC Cancer.*, 17(1),356 (2017) doi: 10.1186/s12885-017-3321-6.
- 57 Karin M, Greten FR. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression, *Nat Rev Immunol.*, 5(10),749-59 (2005)doi: 10.1038/nri1703
- 58 Chen W, Wang X, Bai L, Liang X, Zhuang J, Lin Y. Blockage of NF-kappaB by IKKbeta- or RelA-siRNA rather than the NF-kappaB super-suppressor IkappaBalpha mutant potentiates adriamycin-induced cytotoxicity in lung cancer cells, *J Cell Biochem.*, 105(2),554-61 (2008)doi: 10.1002/jcb.21856.
- 59 Fusco F, Pescatore A, Bal E, Ghoul A, Paciolla M, Lioi MB, D'Urso M, Rabia SH, Bodemer C, Bonnefont JP, Munnich A, Miano MG, Smahi A, Ursini MV. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations, *Hum Mutat.*, 29(5),595-604 (2008) doi: 10.1002/humu.20739.
- 60 Sun SC, Ganchi PA, Ballard DW, Greene WC. NF-kappa B controls expression of inhibitor I kappa B alpha: evidence for an inducible autoregulatory pathway, *Science*, 259(5103), 1912-5 (1993)
- 61 Kazuyuki I, Byung RL, Atsuki F, Makio I. I κ B-i-specific transcript regulation by the C-terminal end of c-Rel, *FEBS letters.*, 579(1),141-4 (2004) doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.060
- 62 Derudder E, Laferti A, Ferreira V, Mishal Z, Baud V, Tarantino N, Kirner M. Identification and characterization of p100HB, a new mutant form of p100/NF-kappa B2, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 308(4),744-9 (2003)
- 63 Kim KE, Gu C, Thakur S, Vieira E, Lin JC, Rabson A. B. Transcriptional regulatory effects of lymphoma-associated NFKB2/lyt10 protooncogenes, *Oncogene*, 19(10),1334-45 (2000) doi: 10.1038/sj.onc.1203432
- 64 Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (2018).
Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=6400175>.
- 65 Campbell KJ, Witty JM, Rocha S, Perkins ND. Cisplatin mimics ARF tumor suppressor regulation of RelA (p65) nuclear factor- κ B transactivation, *Cancer Res.*, 66(2),929-35 (2006) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2234
- 66 Bu Y, Li X, He Y, Huang C, Shen Y, Cao Y, Huang D, Cai C, Wang Y, Wang Z, Liao DF, Cao D. A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence: An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation, *Int J Cancer.*, 138(5),1186-98 (2016) doi: 10.1002/ijc.29852.
- 67 Butterworth JA, Moles A, Sanchez A, Hunter JE, Leslie J, Sellier H, Tiniakos D, Cockell SJ, Mann DA, Oakley F, Perkins ND. A RelA(p65) Thr505 phospho-site mutation reveals an important mechanism regulating NF- κ B-dependent liver regeneration and cancer, *Oncogene.*, 35(35),4623-32 (2016)doi: 10.1038/onc.2015.526.
- 68 Feng Y, Yang C, Hu D, Wang X, Liu X. miR-675 promotes disease progression of non-small cell lung cancer via activating NF- κ B signaling pathway, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).*, 63(5),7-10 (2017) doi: 10.14715/cmb/2017.63.5.2.
- 69 Dong J, Jimi E, Zhong H, Hayden MS, Ghosh S. Repression of gene expression by unphosphorylated NF- κ B p65 through epigenetic mechanisms, *Genes Dev.*, 22(9),1159-73 (2008) doi: 10.1101/gad.1657408.
- 70 Scadden AD, The RISC subunit Tudor-SN binds to hyper-edited double-stranded RNA and promotes its cleavage, *Nat Struct Mol Biol.*, 12(6),489-96 (2005)doi: 10.1038/nsmb936
- 71 Blanco MA, Aleikovii M, Hua Y, Li T, Wei Y, Xu Z, Cristea IM, and Kang Y. Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (snd1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions, *J Biol Chem.*, 286(22),19982-92 (2011) doi: 10.1074/jbc.M111.240077.
- 72 Stathopoulos GT, Sherrill TP, Han W, Sadikot RT, Polosukhin VV, Fingleton B, Yull FE, Blackwell TS. Use of bioluminescent imaging to investigate the role of nuclear factor-kappaBeta in experimental non-small cell lung cancer metastasis, *Clin Exp Metastasis.*, 25(1),43-51 (2008)

- 73 Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N, Chanock SJ, Chaturvedi CK and Chaturvedi AK. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk, *Cancer*, 118(22),5630-6 (2012) doi: 10.1002/cncr.27605.
- 74 Oltulu YM, Coskunpinar E, Ozkan G, Aynaci E, Yildiz P, Isbir T, and Yaylim I. Investigation of NF- κ B1 and NF- κ BIA gene polymorphism in non-small cell lung cancer, *BioMed.*, 530381 (2014) doi: 10.1155/2014/530381.
- 75 Fu W, Zhuo ZJ, Chen YC, Zhu J, Zhao Z, Jia W, Hu JH, Fu K, Zhu SB, He J, Liu GC. NFKB1 -94insertion/deletion ATTG polymorphism and cancer risk: Evidence from 50 case-control studies, *Oncotarget*, 8(6), 9806-9822 (2017)doi: 10.18632/oncotarget.14190.
- 76 Huang D, Yang L, Liu Y, Zhou Y, Guo Y, Pan M, Wang Y, Tan Y, Zhong H, Hu M, Lu W, Ji W, Wang J, Ran P, Zhong N, Zhou Y, Lu J. Functional polymorphisms in NFjB1/IjBa predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese, *Hum Genet.*, 132(4), 451-60 (2013) doi: 10.1007/s00439-013-1264-9.
- 77 Zhang JW, Chen QS, Zhai JX, Lv PJ, Sun XY. Polymorphisms in NF-iB pathway genes their association with risk of lung cancer in the Chinese population, *Pak J Med Sci.*, 31(6),1411-1416 (2015) doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.316.7935>

Сведения об авторах:

Ахметова Д.А. - студент бакалавриата кафедры Общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Булгакова О.В. - Доктор Ph.D, доцент кафедры общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Akmetova D.A. – student of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Bulgakova O.V.– Ph.D., Associate Professor of the Department of General Biology and Genomics, L. N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Поступила в редакцию 15.05.2019

«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы» журналында мақала жариялау ережесі

1. Журнал мақсаты. Биохимия, молекулалық биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюциялық биология, генетика, микробиология, биомедицина салалары бойынша мұқият тексеруден өткен ғылыми құндылығы бар мақалалар жариялау.

2. Журналда мақала жариялаушы автор мақаланың қол қойылған 1 дана қағаз нұсқасын Ғылыми басылымдар бөліміне (редакцияға, мекенжайы: 010008, Қазақстан Республикасы, Нұр-Сұлтан қаласы, Қ. Сәтбаев көшесі, 2, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Бас ғимарат, 409 кабинет) және *eurjournal@enu.kz* электрондық поштасына PDF, Tex форматтарындағы нұсқаларын жіберу қажет. Мақаланың мәтінінің қағаз нұсқасы мен электронды нұсқасумен бірдей болуы қажет. Мақалалар қазақ, орыс, ағылшын тілдерінде қабылданады. Мақаланың тех форматтындағы үлгісі *bulbio.enu.kz* журнал сайтында берілген. Сонымен қатар, автор(лар) ілеспе хат ұсынуы керек.

3. Автордың қолжазбаны редакцияға жіберуі мақаланың Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті Хабаршысында басуға және, шетел тіліне аударылып қайта басылуына келісімін білдіреді. Автор мақаланы редакцияға жіберу арқылы автор туралы мәліметтің дұрыстығына, мақала көшірілмегендігіне (плагиаттың жоқтығына) және басқа да заңсыз көшірмелердің жоқтығына кепілдеме береді.

4. Мақаланың көлемі 18 беттен аспауға тиіс (6 беттен бастап).

5. Мақаланың құрылымы

FTAMPK <http://grnti.ru/>

Автор(лар)дың аты-жөні

Мекеменің толық атауы, қаласы, мемлекеті (егер авторлар әртүрлі мекемеде жұмыс жасайтын болса, онда әр автор мен оның жұмыс мекемесі қасында бірдей белгі қойылу керек)

Автор(лар)дың E-mail-ы

Мақала атауы

Аңдатпа (100-200 сөз; формуласыз, мақаланың атауын мейлінше қайталамауы қажет; әдебиеттерге сілтемелер болмауы қажет; мақаланың құрылысын (кіріспе /мақаланың мақсаты/ міндеттері /қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды) сақтай отырып, мақаланың қысқаша мазмұны берілуі қажет).

Түйін сөздер (6-8 сөз не сөз тіркесі. Түйін сөздер мақала мазмұнын көрсетіп, мейлінше мақала атауы мен аннотациядағы сөздерді қайталамай, мақала мазмұнындағы сөздерді қолдану қажет. Сонымен қатар, ақпараттық-ізвестіру жүйелерінде мақаланы жеңіл табуға мүмкіндік беретін ғылым салаларының терминдерін қолдану қажет).

Негізгі мәтін мақаланың мақсаты/ міндеттері/ қарастырылып отырған сұрақтың тарихы, зерттеу әдістері, нәтижелер/талқылау, қорытынды бөлімдерін қамтуы қажет.

Таблица, суреттер – аталғаннан кейін орналастырылады. Әр таблица, сурет қасында оның аталуы болуы қажет. Сурет айқын, сканерден өтпеген болуы керек.

Мақаладағы **формулалар** тек мәтінде оларға сілтеме берілсе ғана нөмірленеді.

Жалпы қолданыста бар **аббревиатуралар** мен **қысқартулардан** басқалары міндетті түрде алғаш қолданғанда түсіндірілуі берілуі қажет. **Қаржылай көмек туралы** ақпарат бірінші бетте көрсетіледі.

Әдебиеттер тізімі

Мәтінде әдібиеттерге сілтемелер тікжақшаға алынады. Мәтіндегі әдібиеттер тізіміне сілтемелердің нөмірленуі мәтінде қолданылуына қатысты жүргізіледі: мәтінде кездескен әдібиетке алғашқы сілтеме [1] арқылы, екінші сілтеме [2] арқылы т.с.с. жүргізіледі. Кітапқа жасалатын сілтемелерде қолданылған беттер де көрсетілуі керек (мысалы, [1, 45 бет]). Жарияланбаған еңбектерге сілтемелер жасалмайды. Сонымен қатар, рецензиядан өтпейтін басылымдарға да сілтемелер жасалмайды (әдібиеттер тізімінің әзірлеу үлгілерін төмендегі мақаланы рәсімдеу үлгісінен қараңыз).

Мақала соңындағы әдібиеттер тізімінен кейін **библиографиялық мәліметтер** орыс және ағылшын тілінде (егер мақала қазақ тілінде жазылса), қазақ және ағылшын тілінде (егер мақала орыс тілінде жазылса), орыс және қазақ тілінде (егер мақала ағылшын тілінде жазылған болса) беріледі.

Авторлар туралы мәлімет: автордың аты-жөні, ғылыми атағы, қызметі, жұмыс орны, жұмыс орнының мекен-жайы, телефон, e-mail – қазақ, орыс және ағылшын тілдерінде толтырылады.

6. Қолжазба мұқият тексерілген болуы қажет. Техникалық талаптарға сай келмеген қолжазбалар қайта өңдеуге қайтарылады. Қолжазбаның қайтарылуы оның журналда басылуына жіберілуін білдірмейді.

7. Редакцияға түскен мақала жабық (анонимді) тексеруге жіберіледі. Барлық рецензиялар авторларға жіберіледі. Автор (рецензент мақаланы түзетуге ұсыныс берген жағдайда) үш күн аралығында қайта қарап, қолжазбаның түзетілген нұсқасын редакцияға қайта жіберуі керек. Рецензент жарамсыз деп таныған мақала қайтара қарастырылмайды. Мақаланың түзетілген нұсқасы мен автордың рецензентке жауабы редакцияға жіберіледі.

8. Төлемақы. Басылымға рұқсат етілген мақала авторларына төлем жасау туралы ескертіледі. Төлем көлемі – ЕҰҰ қызметкерлері үшін 4500 тенге және 5500 тенге басқа ұйым қызметкерлеріне.

Реквизиты:

1)РГП ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева МОН РК

АО "Банк ЦентрКредит"

БИК банка: КСЖВКЗКХ

ИИК: KZ978562203105747338

Кбе 16

Кпн 859- за статью

2)РГП ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева МОН РК АО "Bank RBK"

Бик банка: KINCKZKA

ИИК: KZ498210439858161073

Кбе 16

Кпн 859 - за статью

3) РГП ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева МОН РК АО "ForteBank"

БИК Банка: IRTYKZKA

ИИК: KZ599650000040502847

Кбе 16

Кпп 859 - за статью

4) РГП ПХВ "Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева МОН РК АО "Народный Банк Казахстан"

БИК Банка: HSBKKZKX

ИИК: KZ946010111000382181

Кбе 16

Кпп 859.

Для сотрудников ЕНУ - 4500 тенге, для сторонних организаций - 5500 тенге

"За публикацию в Вестнике ЕНУ ФИО автора"

Provision on articles submitted to the journal "Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University. BIOSCIENCE Series"

1. Purpose of the journal. Publication of carefully selected original scientific works in the fields of Biochemistry, Molecular Biology, Biotechnology, Bioinformatics, Virology, Biophysics, Bioengineering, Physiology, Botany, Zoology, Evolutionary Biology, Genetics, Microbiology, Biomedicine.

2. An author who wishes to publish an article in a journal must submit the article in hard copy (printed version) in one copy, signed by the author to the scientific publication office (at the address: 010008, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Satpayev St., 2. L.N. Gumilyov Eurasian National University, Main Building, room 349) and by e-mail *eurjourbio@enu.kz* in Word, PDF and Tex format. At the same time, the correspondence between Tex-version, PDF-version and the hard copy must be strictly maintained. Article template in tex-format you can find on the journal web-site *bulbio.enu.kz*. And you also need to provide the cover letter of the author(s).

Language of publications: Kazakh, Russian, English.

3. Submission of articles to the scientific publication office means the authors' consent to the right of the Publisher, L.N. Gumilyov Eurasian National University, to publish articles in the journal and the re-publication of it in any foreign language. Submitting the text of the work for publication in the journal, the author guarantees the correctness of all information about himself, the lack of plagiarism and other forms of improper borrowing in the article, the proper formulation of all borrowings of text, tables, diagrams, illustrations.

4. The volume of the article should not exceed 18 pages (from 6 pages).

5. Structure of the article

GRNTI <http://grnti.ru/>

Initials and Surname of the author (s)

Full name of the organization, city, country (if the authors work in different organizations, you need to put the same icon next to the name of the author and the corresponding organization)

Author's e-mail (s)

Article title

Abstract (100-200 words, it should not contain a formula, the article title should not repeat in the content, it should not contain bibliographic references, it should reflect the summary of the article, preserving the structure of the article - introduction/ problem statement /goals/ history, research methods, results /discussion, conclusion).

Keywords (6-8 words/word combination. Keywords should reflect the main content of the article, use terms from the article, as well as terms that define the subject area and include other important concepts that make it easier and more convenient to find the article using the information retrieval system).

The main text of the article should contain an introduction/ problem statement/ goals/ history, research methods, results / discussion, conclusion. Tables, figures should be placed after the mention. Each illustration should be followed by an inscription. Figures should be clear, clean, not scanned.

In the article, only those *formulas* are numbered, to which the text has references.

All *abbreviations*, with the exception of those known to be generally known, must be deciphered when first used in the text.

Information on *the financial support* of the article is indicated on the first page in the form of a footnote.

References

In the text references are indicated in square brackets. References should be numbered strictly in the order of the mention in the text. The first reference in the text to the literature should have the number [1], the second - [2], etc. The reference to the book in the main text of the article should be accompanied by an indication of the pages used (for example, [1, 45 p.]). References to unpublished works are not allowed. Unreasonable references to unreviewed publications (examples of the description of the list of literature, descriptions of the list of literature in English, see below in the sample of article design).

At the end of the article, after the list of references, it is necessary to indicate bibliographic data in Russian and English (if the article is in Kazakh), in Kazakh and English (if the article is in Russian) and in Russian and Kazakh languages (if the article is English language).

Information about authors: surname, name, patronymic, scientific degree, position, place of work, full work address, telephone, e-mail - in Kazakh, Russian and English.

6. The article must be **carefully verified**. Articles that do not meet technical requirements will be returned for revision. Returning for revision does not mean that the article has been accepted for publication.

7. Work with electronic proofreading. Articles received by the Department of Scientific Publications (editorial office) are sent to anonymous review. All reviews of the article are sent to the author. The authors must send the proof of the article within three days. Articles that receive a negative review for a second review are not accepted. Corrected versions of articles and the author's response to the reviewer are sent to the editorial office. Articles that have positive reviews are submitted to the editorial boards of the journal for discussion and approval for publication.

Periodicity of the journal: 4 times a year.

8. Payment. Authors who have received a positive conclusion for publication should make payment (for ENU employees - 4,500 tenge, for outside organizations - 5,500 tenge).

Положение о рукописях, представляемых в журнал «Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н.Гумилева. Серия Биологические науки»

1. Цель журнала. Публикация тщательно отобранных оригинальных научных работ по следующим направлениям: биохимия, молекулярная биология, биотехнология, биоинформатика, вирусология, биофизика, биоинженерия, физиология, ботаника, зоология, эволюционная биология, генетика, микробиология, биомедицина.

2. Автору, желающему опубликовать статью в журнале необходимо представить рукопись в твердой копии (распечатанном варианте) в одном экземпляре, подписанном автором в Отдел научных изданий (по адресу: 010008, Казахстан, г.Нур-Султан, ул. Сатпаева, 2, Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Учебно-административный корпус, каб. 349) и по e-mail eurjourbio@enu.kz в формате Tex и PDF. При этом должно быть строго выдержано соответствие между Tex-файлом, PDF-файлом и твердой копией. Шаблон статьи в формате tex приведен на сайте журнала bulbio.enu.kz. Также автору(ам) необходимо предоставить сопроводительное письмо.

Язык публикаций: казахский, русский, английский.

3. Отправление статей в редакцию означает согласие авторов на право Издателя, Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева, издания статей в журнале и переиздания их на любом иностранном языке. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций.

4. Объем статьи не должен превышать 18 страниц (от 6 страниц).

5. Схема построения статьи

ГРНТИ <http://grnti.ru/>

Инициалы и Фамилию автора(ов)

Полное наименование организации, город, страна (если авторы работают в разных организациях, необходимо поставить одинаковый значок около фамилии автора и соответствующей организации)

E-mail автора(ов)

Название статьи

Аннотация (100-200 слов; не должна содержать формулы, не должна повторять по содержанию название статьи; не должна содержать библиографические ссылки; должна отражать краткое содержание статьи, сохраняя структуру статьи – введение/ постановка задачи/ цели/ история, методы исследования, результаты/обсуждения, заключение/выводы).

Ключевые слова (6-8 слов/словосочетаний. Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, использовать термины из текста статьи, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, позволяющие облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы).

Основной текст статьи должен содержать введение/ постановку задачи/ цели/ историю, методы исследования, результаты/обсуждение, заключение/выводы.

Таблицы, рисунки необходимо располагать после упоминания. Каждой иллюстрации должна следовать надпись. Рисунки должны быть четкими, чистыми, несканированными.

В статье нумеруются лишь те **формулы**, на которые по тексту есть ссылки.

Все **аббревиатуры и сокращения**, за исключением заведомо общеизвестных, должны быть расшифрованы при первом употреблении в тексте.

Сведения о **финансовой поддержке** работы указываются на первой странице в виде сноски.

Список литературы

В тексте ссылки обозначаются в квадратных скобках. Ссылки должны быть пронумерованы строго по порядку упоминания в тексте. Первая ссылка в тексте на литературу должна иметь номер [1], вторая - [2] и т.д. Ссылка на книгу в основном тексте статьи должна сопровождаться указанием использованных страниц (например, [1, 45 стр.]). Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Нежелательны ссылки на рецензируемые издания (примеры описания списка литературы, описания списка литературы см. ниже в образце оформления статьи).

В конце статьи, после списка литературы, необходимо указать **библиографические данные** на русском и английском языках (если статья оформлена на казахском языке), на казахском и английском языках (если статья оформлена на русском языке) и на русском и казахском языках (если статья оформлена на английском языке).

Сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, научная степень, должность, место работы, полный служебный адрес, телефон, e-mail – на казахском, русском и английском языках.

6. Рукопись должна быть **тщательно выверена**. Рукописи, не соответствующие техническим требованиям, будут возвращены на доработку. Возвращение на доработку не означает, что рукопись принята к опубликованию.

7. Работа с электронной корректурой. Статьи, поступившие в Отдел научных изданий (редакция), отправляются на анонимное рецензирование. Все рецензии по статье отправляются автору. Авторам в течение трех дней необходимо отправить корректуру статьи. Статьи, получившие отрицательную рецензию, к повторному рассмотрению не принимаются. Исправленные варианты статей и ответ автора рецензенту присылаются в редакцию. Статьи, имеющие положительные рецензии, представляются редколлегии журнала для обсуждения и утверждения для публикации.

Периодичность журнала: 4 раза в год.

8.Оплата. Авторам, получившим положительное заключение к опубликованию необходимо произвести оплату (для сотрудников ЕНУ – 4500 тенге, для сторонних организаций – 5500 тенге).

Мақаланы рәсімдеу үлгісі

IRSTI 27.25.19

G.S. Mukiyanova¹, A.Zh. Akbassova¹, J. Maria Pozo², R.T. Omarov¹

¹ *L.N.Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan*

² *Estacion Experimental del Zaidon (CSIC), Granada, Spain*

(E-mail: gmukiyanova@gmail.com, a.j.alua@gmail.com, mjpozo@eez.csic.es, romarov@gmail.com)

Tbsv encoded capsid protein p41 triggers resistance in solanum lycopersicum

Abstract: Efficient infection of *Nicotiana benthamiana* plants with wild type Tomato bushy stunt virus (TBSV) is influenced by expression of protein P19, which is a potent RNAi suppressor. The capsid protein (CP) P41 is required for virion formation and facilitates long distance movement of the virus. Along with RNAi suppression, P19 protein is involved in the development of severe disease symptoms in *N. benthamiana* and elicitation of Hypersensitive Response (HR) in tobacco. Our results show that wild type TBSV infection of *Solanum lycopersicum* (cv. Money maker) triggers resistance to the virus. Despite detectable accumulation levels of P19 protein in leaf and root tissues, the infection was not accompanied with obvious disease symptoms. Contrastingly, inoculation with TBSV mutant, lacking capsid protein P41 demonstrated susceptibility to TBSV. Moreover, Chl-FI analysis of plants infected with virus exhibited significant changes in metabolism. Our data suggests that in response to CP expression tomato plants have evolved defense mechanisms to resist viral infection.

Key words: Tomato bushy stunt virus, capsid protein, virions, resistance, *Solanum lycopersicum*.

TEXT OF THE ARTICLE

- **The main text** of the article should be divided into clearly defined and numbered sections (subsections). Subsections must be numbered 1.1, 1.2, etc. Required sections of the article:

1. Introduction should supply the rationale of the investigation and its relation to other works in the same scope.

2. Materials and methods should be detailed to enable the experiments to be repeated. Do not include extensive details, unless they present a substantially new modification.

3. Results section may be organized into subheadings. In this section, describe only the results of the experiments. Reserve extensive interpretation for the Discussion section. Avoid combining Results and Discussion sections.

4. Discussion should provide an interpretation of the results in relation to previously published works.

5. Conclusion The main conclusions of the study can be presented in a short section "Conclusions".

6. Author contributions should indicate the individual contribution of authors to the manuscript.

7. Acknowledgments should be brief and should precede the References.

8. Funding the source of any financial support received for the work being published must be indicated.

Ethics approval Manuscripts reporting animals and/or human studies must that relevant Ethics Committee or Institutional Review Board include provided or waived approval.

Tables

Tables must be placed next to the relevant text in the article. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes above the table body.

Таблица 1 – Title of table

Prime	Nonprime numbers
2, 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23, 29	4, 6, 8, 9, 10, 12, 14

Figures

Figures must be saved individually and separate to text. All figures must be numbered in the order in which they appear in the article (e.g. figure 1, figure 2). In multi-part figures, each part should be labeled (e.g. figure 1(a), figure 1(b)). Figures must be of sufficiently high resolution (minimum 600 dpi). It is preferable to prepare figures in black-and-white or grey color scale. Figures should be clear, clean, not scanned (PS, PDF, TIFF, GIF, JPEG, BMP, PCX).



Рисунок 1 – Title of figure

References

- 1 Alazem M., Lin N. Roles of plant hormones in the regulation of host-virus interactions // Mol Plant Pathol. - 2015. - V. 16, № 5. - P. 529-40. doi: ... (if available) - **Journal article**
- 2 Abimuldina ST, Sydykova GE, Orazbaeva LA Functioning and development of the infrastructure of sugar production // Innovation in the agricultural sector of Kazakhstan: Mater. Intern. Conf., Vienna, Austria, 2009. - Almaty, 2010. - P. 10-13 - **Proceedings of the conferences**
- 3 Kurmukov A.A. Angioprotective and lipid-lowering activity of leukomycin. - Almaty: Bastau, 2007. - S. 3-5 - **newspaper articles**
- 4 Sokolovsky D.V. The theory of synthesis of self-aligning cam mechanisms of drives [Elektron.resurs]. - 2006. - URL: <http://bookchamber.kz/stst-2006.htm> (reference date: 12.03.2009) - **Internet sources**
- 5 Petushkova G.I. Costume Design: Textbook. for universities / G.I. Petushkova. - Moscow: Academy, 2004. - 416 p. - **the book**
- 6 Кусайнова А.А., Булгакова О.В., Берсимбаев Р.И. Роль miR125b в патогенезе рака легкого // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2017. -Т. 20. - №4. -С. 86-92. - **Journal article**

Г.С. Мукиянова¹, А.Ж. Акбасова¹, М.Х. Позо², Р.Т. Омаров¹

¹ Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

² Испаниялық ұлттық зерттеу институты, Гранада, Испания

Solanum lycopersicum өсімдігінде резистенттілік жауаптың tomato bushy stunt virus (tbsv) вирусының р41 капсидтік ақуызымен белсендірілуі

Аннотация. Tomato bushy stunt virus (TBSV) вирусымен кодталатын P19 ақуызы РНҚ интерференцияның қуатты супрессоры болып табылады және Nicotiana benthamiana өсімдіктерінің вируспен жұқтырылуында маңызды рөл атқарады. P19 ақуызының экспрессиясы вируспен зақымдануы айқын көрініс береді де, өсімдіктің толық коллапсына әкеліп соқтырады. Сонымен қатар супрессорлық P19 ақуызы Nicotiana tabacum өсімдігінде гиперсезімталдық реакциясын белсендіруге жауапты. Вирустың P41 капсидтік ақуызы вирион құрылымын қалыптастырып, өсімдік бойымен таралауын қамтамасыз етеді. Алынған зерттеу нәтижелері TBSV вирусының жабайы типінің инфекциясы Solanum lycopersicum (Money maker сұрыбы) қызанақ өсімдігінде вирусқа қарсы төзімділік жауабын тудыратынын анықтады. Өсімдіктің тамыр және жапырақ ұлпасында P19 ақуызының жинақталуына қарамастан вируспен зақымдалудың сыртқы көрінісі нашар байқалды. Алайда, Chlorophyll Fluorescence Imaging system (Chl-FI) сараптамасы вируспен зақымдалған өсімдіктерде жасушаішілік

метаболизмінің өзгеруін анықтады. Ал вирустың капсидтік ақуызы экспрессияланбайтын мутантпен инфекция тудырғанда, қызанақ өсімдіктері жоғары сезімталдық көрсетіп, жүйелік некрозға ұшырады. Зерттеу нәтижелері қызанақтың Money maker сұрыбында TBSV вирусына қарсы қорғаныс механизмдері вирустық капсидтік ақуыз P41-ді тану арқылы белсендірілетінін көрсетеді.

Түйін сөздер: Tomato bushy stunt virus (TBSV), вирус, капсидтік ақуыз, вирион, Solanum lycopersicum, резистенттілік, РНК-интерференция.

Г.С. Мукиянова¹, А.Ж. Акбасова¹, М.Х. Позо², Р.Т. Омаров¹

¹ Евразийский национальный университет имени Л.Н.Гумилева

² Испанский национальный исследовательский центр, Гранада, Испания

Капсидный белок p41 вируса tomato bushy stunt virus (tbsv) активизирует резистентность у растений вида solanum lycopersicum

Аннотация. Кодированный вирусом Tomato bushy stunt virus (TBSV), белок P19 является мощным супрессором РНК интерференции и играет важную роль при инфекции растений Nicotiana benthamiana, которая характеризуется ярко выраженными симптомами заболевания и системным коллапсом. Кроме того, белок P19 является элиситором гиперчувствительного ответа у Nicotiana tabacum. Капсидный белок вируса P41 формирует вирионы и способствует развитию системной инфекции. Полученные нами данные показали, что при инфекции диким типом TBSV у растений вида Solanum lycopersicum (сорт Money maker) активизируется резистентный ответ. Несмотря на системную аккумуляцию белка супрессора P19 в листьях и корнях, у растений не проявляются видимые симптомы заболевания. Однако анализ Chlorophyll Fluorescence Imaging system (Chl-FI) показал, что в инфицированных вирусом растениях происходят значительные изменения метаболизма. Более того, инфекция растений мутантом TBSV по капсидному белку приводит к системному некрозу гибели растений. Полученные данные указывают на то, что у томатов выработаны защитные механизмы в ответ на экспрессию капсидного белка P41 вируса TBSV.

Ключевые слова: Tomato bushy stunt virus (TBSV), капсидный белок, вирион, Solanum lycopersicum, резистентность, РНК-интерференция.

References

- 1 Alazem M., Lin N. Roles of plant hormones in the regulation of host-virus interactions, Mol Plant Pathol, **16**(5), 529-40(2015). doi: ... (if available) - **Journal article**
- 2 Abimuldina ST, Sydykova GE, Orazbaeva LA Functioning and development of the infrastructure of sugar production, Innovation in the agricultural sector of Kazakhstan: Mater. Intern. Conf., Vienna, Austria, 2009. Almaty, 2010. P. 10-13 - **Proceedings of the conferences**
- 3 Kurmukov A.A. Angioprotective and lipid-lowering activity of leukomycin. Almaty. Newspaper "Bastau", 2007. P. 3-5 - **newspaper articles**
- 4 Sokolovsky D.V. The theory of synthesis of self-aligning cam mechanisms of drives [Elektron.resurs]. 2006. Available at: <http://bookchamber.kz/stst-2006.htm> (Accessed: 12.03.2009) - **Internet sources**
- 5 Petushkova G.I. Costume Design: Textbook. for universities (Academy, Moscow, 2004, 416 p.) - **the book**
- 6 Kusainova A., Bulgakova O., Bersimbaev R. Rol miR125b v patogeneze raka legkogo [Role of miR125b in the pathogenesis of lung cancer], Prikladnyie informatsionnyie aspektyi mediciny [Applied information aspects of medicine], **20**(4), 86-92, (2017). [in Russian] - **Journal article**

Authors information:

Мукиянова Г.С.- PhD докторант, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Ақбасова А.Ж.- аға оқытушы, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Позо М.Х.- ғылыми қызметкер, Испаниялық ұлттық зерттеу институты, Гранада, Испания.

Омаров Р.Т.- биотехнология және микробиология кафедрасының меңгерушісі, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

Mukiyanova G.S.- PhD student, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.
Akbassova A.Zh - Senior tutor, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.
Maria J. Pozo- Tenured scientist, Estacion Experimental del Zaidon (CSIC), Granada, Spain.
Omarov R.T.- Head od department, L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Received 26.09.2019

Редакторы: Р.І. Берсімбаев, Р.Т. Омаров

Шығарушы редактор, дизайн: А. Нұрболат

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің
Хабаршысы. Биологиялық ғылымдар сериясы.
- 2019. 3(128) - Нұр-Сұлтан: ЕҰҰ. 119-б.
Шартты б.т. - 12,86. Таралымы - 20 дана.

Мазмұнына типография жауап бермейді

Редакция мекен-жайы: 010008, Қазақстан Республикасы Нұр-Сұлтан қ.,
Сәтбаев көшесі 2.

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
Тел.: (8-717-2) 70-95-00(ішкі 31-428)

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің баспасында басылды