

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ЖОҒАРЫ БІЛІМ МИНИСТРЛІГІ

«Л.Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ

**Студенттер мен жас ғалымдардың
«GYLYM JÁNE BILIM - 2023»
XVIII Халықаралық ғылыми конференциясының
БАЯНДАМАЛАР ЖИНАҒЫ**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
XVIII Международной научной конференции
студентов и молодых ученых
«GYLYM JÁNE BILIM - 2023»**

**PROCEEDINGS
of the XVIII International Scientific Conference
for students and young scholars
«GYLYM JÁNE BILIM - 2023»**

**2023
Астана**

УДК 001+37
ББК 72+74
G99

«GYLYM JÁNE BILIM – 2023» студенттер мен жас ғалымдардың XVIII Халықаралық ғылыми конференциясы = XVIII Международная научная конференция студентов и молодых ученых «GYLYM JÁNE BILIM – 2023» = The XVIII International Scientific Conference for students and young scholars «GYLYM JÁNE BILIM – 2023». – Астана: – 6865 б. - қазақша, орысша, ағылшынша.

ISBN 978-601-337-871-8

Жинаққа студенттердің, магистранттардың, докторанттардың және жас ғалымдардың жаратылыстану-техникалық және гуманитарлық ғылымдардың өзекті мәселелері бойынша баяндамалары енгізілген.

The proceedings are the papers of students, undergraduates, doctoral students and young researchers on topical issues of natural and technical sciences and humanities.

В сборник вошли доклады студентов, магистрантов, докторантов и молодых ученых по актуальным вопросам естественно-технических и гуманитарных наук.

УДК 001+37
ББК 72+74

ISBN 978-601-337-871-8

**©Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия
ұлттық университеті, 2023**

17. Theory and practice of forming a responsible attitude of school children to nature in the process of teaching biology // Abstract. diss.doctor. Ped. sciences. - M, –1986. – pages 35

18. Isakulova N. Zh. The peculiarity of the formation of concepts about environmental education // Innovative pedagogical technologies in the system of continuing education. Digest of articles. - Tashkent: Extremum Press – 2010. – pages. 40.

ӘОК 618.19-006.55

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГЕНЕТИКАСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ТАҢДАҒЫ КӨРІНІСІ

Өркен Айсулу

orkena23@gmail.com

Л.Н.Гумилев атындағы ЕҰУ Жаратылыстану ғылымдар факультетінің биология және геномика кафедрасының 4 курс студенті, Астана, Қазақстан
Ғылыми жетекшісі – О.З.Ильдербаев

Қазіргі таңда сүт безінің қатерлі ісігінің тұқым қуалайтын жағдайларының 25%-ы сирек кездесетін бірақ, осы ісік түрінің өмір бойы 80% даму қауіпін қамтамасыз ететін гендер (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1 және STK 11) мутациясына байланысты болып келеді. Сонымен қатар, тағы 2-3% жағдайлар өте сирек кездесетін пенетранттылығы бар гендердің мутациясымен байланысты болады (мысалы, CHEK2, BRIP1, ATM және PALP2), және де сол гендердегі мутациялардың болуы ісіктің пайда болу қауіпін екі есе арттырады. Болжау модельдері жоғары пенетранттылығы бар қосымша гендерді табу екіталай деп болжайды. Полигендік жолмен қауіп тудыратын жалпы төмен пенетрантты аллельдерін зерттеу болжамды бір нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) аз санын анықтады, бірақ жеке SNP-дің ілесімі қауіпі өте аз. Қазіргі уақытта мутацияны тестілеу белгілі бір мутацияланған генге немесе синдромға күдік индексі жоғары болған кезде тиісті клиникалық жағдайларда жеке гендер үшін ұсынылады. Келесі ұрпақ секвенциясы NGS тәуекелді бағалаудың жаңа орнын ұсынады. Қазіргі уақытта жоғары пенетрантты генде мутациясы бар адамдар үшін нақты клиникалық нұсқаулар бар.

Сүт безінің қатерлі ісігі молекулалық түрде адамның эпидермиялық өсу факторларының құрамдас бөлігі болып табылатын және эстроген рецепторларын (ER), прогестерон рецепторларын (PR) және HER-2 қамтитын жасуша бетіндегі рецепторларға негізделген кіші топтарға бөлінеді.

Зерттеулердің көпшілігі сүт безі қатерлі ісігін алты негізгі молекулалық кіші топқа бөледі, олар: Люминальды А, люминальды В, үш рет теріс (базальды тәрізді), HER2+ типі, клодин төмен және қалыпты.

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуындағы BRCA1 және BRCA2 гендік мутацияларының маңызы

Тұқым қуалайтын сүт безінің қатерлі ісігімен байланысты негізгі ген - 17 хромосомада орналасқан BRCA1 гені. Ол 1990 жылы анықталған болатын [1]. Кейін 1994 жылы BRCA2 13 хромосомада карталанған еді [2]. BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі мутация сүт безінің қатерлі ісігінің даму қауіпін жоғарылатып, өзге де ісік ауруларының туындауына әкелуі мүмкін. Ал BRCA1 немесе BRCA2 гендеріндегі ірі қайта құрылулар мен делециялар оның функциясын өзгертіп, клиникалық синдромға алып келеді. Осындай клиникалық синдромды тұқым қуалайтын сүт безінің қатерлі ісігі / аналық без қатерлі ісігі (НВОС) деп атайды. НВОС бойынша жасалған зерттеулер сүт безі қатерлі ісігінің және басқа да қатерлі ісіктердің қауіпін анықтауға, нақты клиникалық және гистопатологиялық ерекшеліктерді табуға, сонымен қатар, терапевтік және профилактикалық стратегияларды әзірлеуге бағытталған болатын. BRCA1 мутацияларынан туындаған ісіктер базальды

фенотипке ие, жоғары гистологиялық дәрежесі болады және әдетте эстроген рецепторын (ER), прогестерон рецепторын (PR) немесе Her 2 экспрессияламайды [3]. BRCA2 байланысты ісіктер спорадикалық ісіктерге көбірек ұқсайды.

BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі мутация аутосомды-доминантты тип бойынша тұқым қуалайды, бірақ клеткалық деңгейде рецессивті түрде екі тізбекті ДНҚ үзілістерінің репарациясына қатысатын ісік супрессоры гендер ретінде әрекет етеді [4]. BRCA1 немесе BRCA2 мутациялары бар әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің өмір бойы қаупі 50-85% құрайды [5]. BRCA1 мутациясы бар еркектерде сүт безі қатерлі ісігінің қаупі бар болғанымен, пайда болу ықтималдылығы 5-10% деп бағаланатын BRCA2 мутациясы бар ер адамдарға қарағанда азырақ [6]. Синдромдардың қосымша белгілері кестеде (1-кесте) егжей-тегжейлі сипатталған.

Кесте 1 Сүт безі қатерлі ісігінің жоғары пенетранттылығы бар гендері және онымен байланысты синдромдар

Ген	Синдром	Сүт безінің қатерлі ісігімен ауруы	Өзге де қатерлі ісік түрлері
<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Тұқым қуалайтын сүт безінің қатерлі ісігі/аналық бездің қатерлі ісігі	82% өмір бойғы қауіп	Простата без қатерлі ісігі Ұйқы без қатерлі ісігі Өт жолының қатерлі ісігі Меланома
<i>PTEN</i>	PTEN гамартома ісік синдромы Кауден синдромы	85% өмір бойғы қауіп	Қалқанша бездің медулярлық емес қатерлі ісігі Эндометриялық қателі ісік Несеп-жыныс жүйесінің ісіктері, әсіресе бүйрек жасушаларының қатерлі ісігі
<i>TP53</i>	Ли-Фраумени синдромы	25% 74 жастан ары қарай қауіп	Саркома Мидың қатерлі ісігі Лейкемия Өкпенің бронхоальвеолярлық қатерлі ісігі Көптеген басқа қатерлі ісіктерді тудырады, бірақ олар сирек кездеседі
<i>CDH1</i>	Тұқым қуалайтын асқазанның диффузды ісігі	39% өмір бойғы қауіп	Асқазанның қатерлі ісігі Колоректальды қатерлі ісік
<i>STK11</i>	Пейтц-Егерс синдромы	32% жасқа қарай қауіп	Асқазан-ішек жолдарының қатерлі ісігі (өңеш, асқазан, аш ішек, тоқ ішек) Ұйқы безінің қатерлі ісігі Шәует бауының строма ісіктері

BRCA1 және BRCA2 мутациялары, қайта құрылулары немесе делециясы тұқым қуалайтын сүт безі қатерлі ісігінің тек 15% - жағдайларын түсіндіреді [4]. Жоғары жиіліктегі негізгі мутациялар кездесетін субпопуляциялар болады, олардың ең айқын мысалы ретінде ашкеназидің еврей популяциясын айта аламыз. Олардағы тұқым қуалайтын жағдайлардың 10%-ын үш негізгі мутация (*BRCA1.185delAG*, *BRCA1.5382insC* және *BRCA2.6174delT*) алып жатыр [5]. Этникалық топтар үшін спецификалық мутация гаплотиптерін секвенирлеу және анализдеу арқылы өзге де популяцияларда анықталды. Қосымша сирек кездесетін, бірақ жоғары пенетрантты гендерге PTEN, TP53, CDH1 және STK11 жатады, олардың әрқайсысы жеке клиникалық синдромды тудырады. Олар кестеде сипатталған (1-кесте). BRCA1 және BRCA2-мен бірге белгілі жоғары пенетрантты гендері зерттеулер мен математикалық модельдеуге негізделген жағдайлардың 25% - дан аспайды деп есептеледі [7].

BRCA1 генінің мутациясы әйелдерде сүт безінің қатерлі ісігін 60% - дан 80% - ға дейін тудырады, сонымен қатар әйелдерде аналық без қатерлі ісігі мен ерлерде простата ісігінің даму қаупін арттырады. BRCA1 генінің мутациясынан туындаған сүт безі қатерлі ісігінде ауру-сырқаттану жоғары, митоздың жылдамдығы жылдам және лимфа тамырларының пенетранттылығы спорадикалық сүт безі қатерлі ісігіне қарағанда жоғары [11]. Сондай-ақ, ER, PR және HER-2 рецепторларының экспрессиясының болмауы және p53 генінде соматикалық мутацияның болуы ықтимал. Сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупінің жоғарылауынан басқа, BRCA1 немесе BRCA2 гендік мутацияларының тасымалдаушыларында тоқ ішек, простата, ұйқы безі, меланома және асқазан қатерлі ісігі сияқты басқа қатерлі ісіктердің даму қаупі жоғары. BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі жаңа мутациялар өте сирек кездеседі, өйткені осы уақытқа дейін екі генде 2000 мутация табылды. Мутациялардың ең көп таралған түрлері - макроинсерция, микроделеция, нонсенс мутация, миссенс мутациясы және сплайсинг мәселелері (2 кесте). Делеция және инсерциялық ашық оқылу шегінің жылжуына әкеледі. Сплайсинг нүктелеріндегі мутация функционалды емес ақуыздың пайда болуына әкеледі. BIC (Breast Information Core) мәліметтері бойынша, BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі сүт безі қатерлі ісігін тудыратын мутациялардың көпшілігі нонсенс мутациялар, ашық оқылу шегінің жылжуы және сплайсинг әсерінен қысқартылған ақуыздың пайда болуы [8]

Сүт безі қатерлі ісігінің дамуындағы TP53 генінің ролі: мутация спектріне фокус.

TP53 гені – әр түрлі ісік кезінде мутацияланатын ісіктің ген супрессоры. Гендегі өзгерістер p53-тің транскрипциялық бақылауындағы гендердің экспрессиясының бұзылуына алып келеді. Ол өз кезегінде ДНҚ репарациялық жұмыс жолының бұзылуына, клеткалық циклдің тоқтауына, хроматиннің ремодельденуіне және апоптозға алып келуі мүмкін. Зерттеулер барысында TP53 геніндегі мутациялардың әр түрлі этникалық топтарда кездесетіндігі туралы және де, сүт безінің қатерлі ісігінде, әсіресе үш рет теріс тобында 4 экзон мен 3 интронның мутацияға бейім екендігі анықталды.

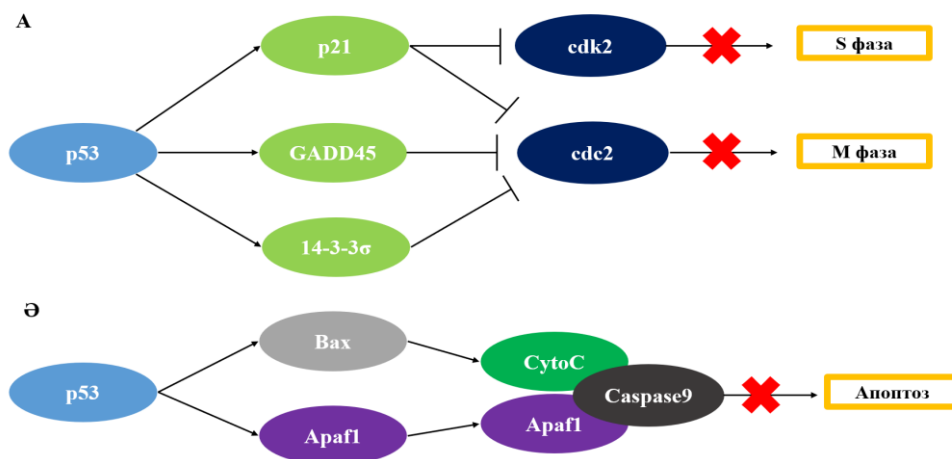
TP53 17-хромосомада (17p13.1) орналасқан және 393 амин қышқылынан тұратын фосфопротеин болып табылатын p53 белогін кодтайды. p53 төрт доменнен тұрады: 1) мақсатты геннің транскрипциясын реттеуге қатысатын N-терминал тізбегі (трансактивация) домені; 2) ДНҚ-ның белгілі бір тізбегін танитын негізгі домен; 3) ақуыздың тетрамерленуіне жауап беретін олигомеризация домені (функционалды түрі p53); 4) және C-терминал домені, бұл p53 белсенділігін реттеу үшін қажет. C-терминал домені киназалармен, ацетилазалармен және гликозилазалармен өзгертіліп, басқа ақуыздармен байланысады.

TP53 сонымен қатар полиморфты ген болып табылады. Бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNP) бір нуклеотидті екіншісіне ауыстырған кезде пайда болады және бұл ДНҚ-дағы өзгерістердің ең көп таралған түрі. Бұл өзгерістер p53 ақуызының жұмысына әсер етуі мүмкін, сондықтан қатерлі ісік қаупіне, прогрессияға немесе емдеу реакциясына әсер етуі мүмкін. Қазіргі уақытта адам популяцияларында 80 SNP анықталды; көптеген SNP (90%) интрондарда, сплайсинг сайттарынан тыс немесе кодталмаған экзондарда орналасқан. Алайда, SNP-дің сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупіндегі әлеуетті ролі әлі анықталған жоқ.

P53 мутациясы адам неоплазиясы кезінде жиі кездесетін генетикалық өзгерістердің бірі болып табылады. Сүт безі қатерлі ісігі кезінде p53 мутациясы оның агрессивті дамуымен және де төмен ықтималдылығымен сипатталады. Дегенмен, сүт безі ісігінде p53 мутациясының жиілігі өзге ісіктермен салыстырғанда төмен. Генетикалық және эпигенетикалық өзгерістер p53 белсенділік регуляторларында және жабайы типтегі p53 экспрессиялайтын сүт безі қатерлі ісігіндегі кейбір төменгі транскрипциялық p53 нысандарында анықталды. P53 жолының құрамдас бөліктерінің құрылымы мен экспрессиясының молекулалық-патологиялық талдауы диагностикада, болжамдық бағалауда және сүт безі обырын емдеуде маңызды болуы мүмкін.

1979 жылы сипатталған, бастапқыда онкоген деп есептелген p53 алғашқы идентификацияланған ісіктің ген супрессоры болды. Жалпы p53-тің негізгі қызметі: аномальды клеткалардың пролиферациясын ингибирлеу мен доғару және сол арқылы жаңа

түзілулердің пайда болуын тоқтату. p53-тің теріс регуляторлық функцияларының жойылуы көптеген, тіпті барлық адам ісіктерінде болады. P53-тің сигналды жолы қалыпты клеткаларда «кезекші» режимінде болады. Ол дегеніміз, активация тек клетка стресстеріне жауап ретінде орын алады. P53-тің әр түрлі регуляторлық киназалардан тәуелді. Активация әртүрлі регуляторлық киназаларға тәуелді болатын бірнеше p53 белсендіру жолдары анықталды (1 сурет) [10]. Оларға атаксия-телангиэктазия (ATM) мутациясы/адам гомологы Rad53 (Chk2)-қос тізбекті ДНҚ үзілістерімен белсендірілген тәуелді жол, INK4 генінің балама өніміне тәуелді екінші жол, P14 ARF (онкогендік экспрессиямен белсендірілген) және цитотоксикалық ісікке қарсы агенттер мен ультракүлгін сәуленің әсерінен белсенділігі жоғарылайтын үшінші жол, бірақ ол ATM, Chk2 және P14 ARF тәуелді емес.



Сурет 1 p53 белсендіру жолдары

(а) жасуша циклінің S фазасына ауысуы cdk2 ферментін қажет етеді, ал оны өз кезегінде p21 ингибирлеуі мүмкін. M фазасына өту үшін cdc2 қажет, оны p21, GADD45 немесе 14-3-3 с ингибирлейді. p53 өсудің тоқтауын тудыратын осы тежегіш ақуыздардың экспрессиясын реттейді.

(ә) апоптозды каспаза 9-ды цитохром с және Apaf1-мен байланыстыру арқылы индукциялауға болады. p53 Apaf1 және Bax экспрессиясын белсендіре алады. Bax митохондриядан цитохром с шығарылуын ынталандыруы мүмкін.

P53 белогі ДНҚ зақымдануымен, гипоксиямен, вирустық инфекциямен немесе онкогенді активациясымен белсендірілген әртүрлі бақылау нүктелеріне жауап ретінде тұрақтандырылады, нәтижесінде жасуша циклінің тоқтауы, апоптоз, қартаю, дифференциация және ангиогенез сияқты әртүрлі биологиялық әсерлер пайда болады. Тұрақты p53 ақуызы фосфорлану, дефосфорлану және ацетилдену арқылы белсендіріліп, тізбекке тән күшті ДНҚ-байланыстырушы транскрипция факторын құрайды. P53 биологиялық әсерлерінің кең ауқымын ішінара оның p21WAF1, GADD45, 14-3-3 sigma, bax, Fas/APO1, KILLER/DR5, PIG3, Tsp1, IGF сияқты бірқатар мақсатты гендердің экспрессиясын белсендіруімен түсіндіруге болады. Осыған орай, олардың қызметтеріне қарай оларды бірнеше кластарға жіктеуге болады.

- Клеткалық цикл ингибиторлары;
- Апоптоз регуляторлары;
- ДНҚ репарациясы;
- Ангиогенезбен метастаз ингибиторлары.

Сүт безі қатерлі ісігіндегі p53 мутациясының жалпы жиілігі шамамен 20% болғанымен, аурудың кейбір типтері одан да жоғары жиілікпен байланысты. Мысалы, бірқатар зерттеулер ұрық сызығының BRCA1 және BRCA2 мутацияларын

тасымалдаушыларда пайда болатын қатерлі ісік кезінде p53 мутациясының жоғарылауын анықтады. Сонымен қатар, мұндай карциномаларда p53 мутацияларының ерекше спектрі бар. Сүт безінің типтік медулярлық карциномаларында p53 мутациясы 100% жағдайда кездесетіні назар аударарлық жағдай. Бұл ерекше қызығушылық тудырады, өйткені қазіргі уақытта сүт безінің медулярлық қатерлі ісігінің BRCA1-мен байланысты жағдайларға клиникалық және патологиялық ұқсастықтары бар екені белгілі. Шынында да, метилденуге тәуелді BRCA1 экспрессиясының тежелуі әдетте сүт безінің медулярлық қатерлі ісігінде болады.

TP53 генінің соматикалық мутациясы адам қатерлі ісігінің көптеген түрлерінде кездеседі. Ең көп таралған tp53 мутациялары 75% жағдайда кездесетін миссенс мутациялары болып табылады. Басқа мутацияларға инсерция мен делециялар (9%), нонсенс мутациялар (7%), синонимикалық мутациялар (5%) және басқа сирек мутациялар кіреді. Қатерлі ісікпен байланысты tp53 миссенс мутацияларының шамамен 30%-ы p53 ақуызы мен арнайы ДНҚ тізбегі арасындағы байланыс үшін қажетті аймақтарды кодтайтын кодондардағы жоғары өзгеретін CPG динуклеотидтеріндегі нуклеотидті алмастырулар болып табылады. Бұл мутациялар ДНҚ байланыстыру белсенділігі мен трансактивация қабілетінің жоғалуымен байланысты. Барлығы 34 миссенс мутациясы анықталды, олар 5-8 экзондары шегінде CpG сайттарындағы ауысулардың нәтижесі болып табылады.

SNP популяцияның >1% болатын ДНҚ тізбегіндегі бір нуклеотидтің өзгеруі ретінде анықталады. SNP-ДНҚ-дағы өзгерістердің ең көп таралған түрі және SNP саны жүйелі түрде анықталды. Дегенмен, SNP көпшілігінің клиникалық салдары белгісіз болып қалады.

Пайдаланған әдебиеттер тізімі

1. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684–1689.
2. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 1994; 265: 2088–2090.
3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568–2581.
4. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 17–22.
5. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643–646.
6. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes—second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; 1–93.
7. Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene* 2006; 25: 5898–5905.
8. Pohlreich P, Zikan M, Stribrna J, Kleibl Z, Janatova M, Kotlas J. et al. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. *BCR*. 2005;7(5):BCR 2005;7(5).
9. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L. et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2310–8.
10. Dutil J, Colon-Colon JL, Matta JL, Sutphen R, Echenique M. Identification of the prevalent BRCA1 and BRCA2 mutations in the female population of Puerto Rico. *Cancer genetics*. 2012;205(5):242–8.